

Série E
N° d'ordre : 52

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE CLERMONT

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Parviz CHIRVAN - NIA
Attaché de Recherches au C.N.R.S.

PREMIÈRE THÈSE :

DONNÉES NOUVELLES SUR LA ZONE X SURRÉNALIENNE DE LA SOURIS

DEUXIÈME THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

*Soutenues publiquement le 22 mai 1965
devant la Commission d'Examen*

MM. R. RAMBAUD, Professeur	Président
P. LAPADU-HARCUES, Professeur	} Examinateurs
P. DELOST, Professeur	
I. CHESTER JONES, Professeur à Sheffield .	

G. DE BUSSAC
CLERMONT - FERRAND

Thèse parue aux Annales de la Faculté des Sciences
de l'Université de Clermont, n° 34, Physiologie animale, 1^{er} fascicule.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546610_0008

Série E
N° d'ordre : 52

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE CLERMONT

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Parviz CHIRVAN-NIA

Attaché de Recherches au C.N.R.S.

PREMIÈRE THÈSE :

DONNÉES NOUVELLES SUR LA ZONE X SURRÉNALIENNE DE LA SOURIS

DEUXIÈME THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

*Soutenues publiquement le 22 mai 1965
devant la Commission d'Examen*

MM. R. RAMBAUD, Professeur	<i>Président</i>
P. LAPADU-HARGUES, Professeur	} <i>Examineurs</i>
P. DELOST, Professeur	
I. CHESTER JONES, Professeur à Sheffield .	

G. DE BUSSAC
CLERMONT - FERRAND

Thèse parue aux Annales de la Faculté des Sciences
de l'Université de Clermont, n° 34, Physiologie animale, 1^{er} fascicule.

LISTE DES PROFESSEURS

DOYEN	M. ROQUES Maurice
PREMIER ASSESSEUR	M. SAUREL Jean
DEUXIÈME ASSESSEUR	M. RAOULT Gaston

PROFESSEURS

MM.	Mme
DUBOIS Emmanuel : Physique (T)	HENNEQUIN Françoise : Mathématiques (T)
HOVASSE Raymond : Zoologie Générale et Appliquée (T)	Mlle
RAMBAUD René : Chimie (T)	BERTHET Ginette : Physique (T TP)
BLANC Eugène : Mécanique Rationnelle (T)	MM.
ROQUES Maurice : Géologie Minéralogie (T)	LOISEAU Jean : Botanique pure et appliquée (T)
LAPADU-HARGUES Pierre : Minéralogie (T TP)	COMBE René : Physique (T TP)
TRUFFAULT Robert : Chimie Organique (T)	De PUYTORAC Pierre : Biologie Zoologie (T TP)
LUTZ Hubert : Biologie Animale (T)	Mme
RAOULT Gaston : Physique (T)	AVAN Madeleine : Physique (T TP)
CHAMPAGNAT Paul : Physiologie Végétale (T)	Mlle
DUPLESSIS-KERCOMARD Alain : Chimie P. C.G. (T TP)	DONDON Marie-Louise : Chimie Physique (T TP)
KRASNER Marc : Algèbre Supérieure (T)	MM.
AVAN Louis : Physique Expérimentale (T)	DELOST Paul : Physiologie Animale (T TP)
PARIAUD Jean-Charles : Chimie Physique (T)	SAUREL Jean : Physique (T TP)
	VIALARD André : Chimie Physique (T TP)
	N... : Chimie Minérale (T)

PROFESSEUR ASSOCIÉ

M. BALANZAT Manuel : Mathématiques

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
PETERLONCO Jean-Marc : Géologie	BATHIER Marcel : Physique
BAILLAUD Lucien : Botanique	Mlle
VEISSIERE Roger : Chimie	UCHER Suzanne : Chimie
GUILLAUME Marcel : Mathématiques	

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	
MAISONNEUVE Jacques : Géologie appliquée	ROCHE Jean-Etienne : Physique
PHAM TAN HOANG : Mathématiques	THOMAS Jean : Physique
CAPESTAN Michel : Chimie minérale	LENOIR Marcel : Mathématiques
MARTINET Pierre : Chimie	FALGAS Maurice : Mathématiques
HENNEQUIN Paul : Mathématiques	BERNARD Maurice : Physique

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIÉ

M. MICALI Artibano : Mathématiques

Mme CHOPART : Attachée Principale

DONNÉES NOUVELLES
SUR LA ZONE X SURRÉNALIENNE
DE LA SOURIS

par

Parviz CHIRVAN-NIA

Travail du Laboratoire de Physiologie Animale
de la Faculté des Sciences de Clermont-Ferrand

Directeur : Professeur Paul DELOST

SOMMAIRE

	Pages
REVUE GENERALE DES DONNEES SUR LA ZONE X	9
I. — DÉCOUVERTE ET STRUCTURE DE LA ZONE X CHEZ LES MAMMIFÈRES	10
1. <i>La zone X de la souris</i>	10
2. <i>La zone X chez les autres Mammifères</i>	11
1°) <i>La zone X des Campagnols</i>	12
2°) <i>La zone X des Musaraignes</i>	13
3. <i>Zones corticales internes similaires non typiquement zone X</i>	14
II. — PHYSIOLOGIE COMPARÉE DE LA ZONE X ET DES ZONES SIMILAIRES	19
1. <i>Influence des divers états physiologiques</i>	19
2. <i>Action des hormones</i>	25
1°) <i>Action des hormones sexuelles</i>	25
2°) <i>Action des autres hormones</i>	28
3. <i>Relations hypophyse - Zone X</i>	28
III. — LES FONCTIONS DE LA ZONE X ET DES ZONES SIMILAIRES	31
1°) <i>La zone X et les zones similaires sont-elles des zones actives ?</i>	31
2°) <i>La fonction sexuelle de la zone X</i>	32
IV. — PROBLÈMES POSÉS PAR LA ZONE X ET LES ZONES SIMILAIRES	34

TECHNIQUES GENERALES.

Origine des souris, techniques opératoires, injections hormonales, conditions d'élevage, pesées, sacrifices, techniques histologiques, calculs statistiques	37
---	----

RESULTATS	41
-----------------	----

Première Partie

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA ZONE X

CHAPITRE PREMIER. — APPARITION DE LA ZONE X CHEZ LES SOURIS IMPUBÈRES	42
CHAPITRE II. — VARIATIONS RACIALES DANS L'INVOLUTION DE LA ZONE X .	45
I — <i>Techniques</i>	46
II. — <i>Résultats</i>	48
a) <i>Variations raciales pondérales de la surrénale</i>	48
b) <i>Variations raciales de la zone X</i>	49
III. — <i>Conclusions</i>	50
CHAPITRE III. — VARIATIONS FAMILIALES ET INDIVIDUELLES DU VOLUME DE LA ZONE X	53
I. — <i>Techniques</i>	53
II. — <i>Résultats</i>	54



	Pages
a) Poids surrénaliens	54
b) Le volume de la zone X	55
α - Variations individuelles	56
β - Variations familiales	58
III. — <i>Conclusions</i>	58
CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA PREMIÈRE PARTIE	59

Deuxième Partie

ACTION DES HORMONES SUR LA ZONE X

CHAPITRE PREMIER. — PRÉCISIONS SUR L'ACTION DES ANDROGÈNES	62
A. — <i>Action du proionate de testostérone sur la zone X de la souris femelle</i>	62
B. — <i>Action de la méthyl-androstanolone sur la zone X de la souris femelle</i>	65
C. — <i>Conclusions sur l'action des Androgènes</i>	67
CHAPITRE II. — ACTION DE LA CORTICOSTIMULINE	69
I. — <i>Techniques</i>	69
II. — <i>Résultats</i>	70
A. — <i>Action d'A.C.T.H. à la dose de 80 U.I. pendant 10 j.</i> ..	70
B. — <i>Action d'A.C.T.H. à la dose de 272 U.I. pendant 17 j.</i> ..	72
III. — <i>Conclusions sur l'action d'A.C.T.H.</i>	75
CHAPITRE III. — ACTION DES CORTICOSTÉROÏDES	78
I. — <i>Techniques</i>	78
II. — <i>Résultats</i>	79
— <i>Cortisone</i>	79
— <i>Hydrocortisone et cortisone</i>	89
— <i>Association testostérone - cortisone</i> ..	95
III. — <i>Conclusions sur l'action des Corticostéroïdes</i> ..	96
CHAPITRE IV. — ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES ET DE LA THYRÉOSTIMULINE	99
I. — <i>Techniques</i>	99
II. — <i>Résultats</i>	102
1°) <i>Hormones Thyroïdiennes et Thyréostimuline</i>	102
a) <i>Etude des poids surrénaliens</i>	102
b) <i>Etude histologique du cortex surrénal</i>	107
2°) <i>Association Thyroxine - Cortisone</i>	109
III. — <i>Conclusions sur l'action des Hormones Thyroïdiennes</i>	110
CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA DEUXIÈME PARTIE	114

Troisième Partie

RAPPORTS ENTRE LA MEDULLO-SURRENALE ET LA ZONE X

GÉNÉRALITÉS	115
-------------------	-----

	Pages
CHAPITRE PREMIER. — RAPPORTS VOLUMÉTRIQUES ENTRE LA ZONE X,	
LA MÉDULLO-SURRÉNALE ET LE CORTEX SURRÉNAL	119
I. — <i>Techniques</i>	119
II. — <i>Résultats</i>	120
A. — <i>Souris adultes</i>	120
B. — <i>Jeunes souris</i>	123
III. — <i>Conclusions</i>	127
CHAPITRE II. — RAPPORTS ENTRE LE DÉVELOPPEMENT DE LA ZONE X ET LA	
TENEUR SURRÉNALIENNE EN AMINES MÉDULLAIRES	128
I. — <i>Variations de la teneur surrénalienne en amines médullaires en fonction du sexe, de l'âge et de la castration</i>	128
II. — <i>Relations entre la teneur surrénalienne en amines médullaires et le volume médullaire</i>	130
III. — <i>Relations entre la teneur surrénalienne en amines médullaires et le volume de la zone X</i>	131
CHAPITRE III. — ACTION INDIRECTE DES AMINES MÉDULLAIRES SUR LA	
ZONE X. LES EFFETS DE L'ADRÉNALINE ET DE LA NORADRÉNALINE INJECTÉES PAR VOIE GÉNÉRALE, SEULES OU EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES HORMONES	135
I. — <i>Action de l'Adrénaline et de la Noradrénaline sur la zone X de la souris femelle vierge et de la souris post-gestante</i>	135
1°) <i>Injection des amines médullaires chez la souris femelle vierge</i>	136
2°) <i>Injection des amines médullaires chez la souris post-gestante</i>	137
II. — <i>Action sur la zone X de l'Adrénaline et de la Noradrénaline associées à la Testostérone</i>	140
III. — <i>Action sur la zone X de l'Adrénaline et de la Noradrénaline associées à la Corticostimuline</i>	142
IV. — <i>Action sur la zone X de l'Adrénaline et de la Noradrénaline associées à la Cortisone</i>	147
V. — <i>Conclusions générales sur l'action indirecte des amines médullaires</i>	150
CHAPITRE IV. — ACTION DIRECTE DES AMINES MÉDULLAIRES SUR LA	
ZONE X. LES EFFETS DE LA DÉPLÉTION DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE EN AMINES MÉDULLAIRES ET DE LA DESTRUCTION CHIRURGICALE DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE	153
I. — <i>Effets sur la zone X de la déplétion de la Médullo-Surrénale en amines médullaires par la réserpine</i>	153
— <i>Techniques</i>	154
— <i>Résultats</i>	155
— <i>Conclusions</i>	158
II. — <i>Effets sur la zone X de la section des Nerfs et des Vaisseaux de la surrénale</i>	159
— <i>Techniques</i>	160
— <i>Résultats</i>	160
— <i>Chez la souris femelle vierge</i>	160

	Pages
— Chez la souris mâle	166
— Conclusions	167
III. — <i>Effets sur la zone X de l'ablation chirurgicale de la Médullo-surrénale</i>	168
— Techniques	168
— Résultats	170
1°) Effets de l'aspiration de la médullaire chez la souris femelle vierge	170
2°) Effets de l'aspiration de la médullaire chez la souris mâle castrée	172
— Conclusions	173
IV. — <i>Conclusions générales</i>	174
CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA TROISIÈME PARTIE	179
 ESSAI DE SYNTHÈSE SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA ZONE X.	
INTRODUCTION	181
1. — <i>Découverte de nouveaux facteurs de régulation</i>	182
II. — <i>Mécanismes de régulation de la zone X</i>	182
1) Les facteurs de stimulation	182
2) Les facteurs d'inhibition	183
3) Régulation de la zone X chez le Mâle	186
4) Régulation de la zone X chez la Femelle	186
a) Chez la Femelle vierge	186
b) Au cours de la gestation	187
5) Prédominance des facteurs inhibiteurs sur les facteurs de stimulation	187
III. — <i>Position de la zone X dans la surrénale</i>	188
1) La zone X est-elle une zone du cortex surrénal	188
2) La zone X est-elle une zone de la médullo-surrénale	189
3) La zone X est-elle une zone indépendante et autonome dans la surrénale	189
4) La zone X est-elle une zone intermédiaire entre le cortex et la médullaire	189
5) La zone X agent de la régulation directe du cortex par la médullaire	190
RESUME	192
BIBLIOGRAPHIE	195
PLANCHES	203

- Ces recherches ont été faites, d'abord à Paris au Laboratoire de Physiologie Générale de la Sorbonne de 1957 à 1960, puis à Clermont-Ferrand, au Laboratoire de Physiologie Animale de la Faculté des Sciences de 1960 à 1964, sous la direction du professeur Paul Delost, qui nous a donné le sujet de cette thèse dans le cadre des recherches de son laboratoire sur la physiologie de la surrénale des Mammifères. Nous sommes heureux de lui témoigner notre profonde reconnaissance, pour nous avoir constamment guidé dans notre travail, aussi bien dans la réalisation des techniques expérimentales que dans la rédaction de cet ouvrage, ainsi que pour notre formation d'endocrinologiste que nous lui devons entièrement.
- Au professeur Cheibani, professeur de Physiologie Générale à la Faculté des Sciences de Téhéran, dont nous avons été l'élève et auquel nous devons notre orientation scientifique, nous adressons notre fidèle et respectueuse admiration.
- Nous rendons hommage, au professeur Henri Laugier qui nous a accordé dans son laboratoire à la Sorbonne toute l'aide et les facilités matérielles au début de ces recherches.
- Que le professeur Robert Courrier, Secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences, trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre respectueux dévouement, pour ses conseils de haute compétence au cours de nos recherches et pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous témoigner en acceptant notre parrainage au C.N.R.S.
- Le professeur Chester Jones, éminent spécialiste de la zone X et du cortex surrénal, nous a fait le grand honneur de participer au jury de cette thèse ; c'est pour nous une agréable occasion de lui témoigner notre gratitude pour l'intérêt qu'il porte à nos travaux.
- Le professeur Rambaud a accepté très aimablement la présidence de cette thèse et le professeur Lapadu-Hargues a bien voulu faire partie du jury ; nous sommes heureux de les remercier ici.
- Nous remercions Mme Delost et Mlle Vincent qui nous ont aidé activement dans les techniques tout au long de nos expériences, leur aide nous a été très précieuse.

REVUE GÉNÉRALE DES DONNÉES SUR LA ZONE X

Depuis sa découverte en 1926 par Masui et Tamura chez la souris, la zone X surrénalienne a suscité de fréquentes recherches qui étaient encore loin en 1956 d'apporter des solutions définitives à ce problème particulièrement difficile posé par la physiologie du cortex surrénal. En raison même du nombre et de la qualité des publications sur la zone X, dont certaines sont à l'heure actuelle classiquement connues et enseignées, il n'est pas dans notre intention de faire ici la bibliographie complète de cette question, mais plutôt de dégager les faits essentiels et plus particulièrement ceux qui nous ont permis de nous orienter dans des voies de recherches nouvelles. Les références détaillées seront trouvées par le lecteur dans les ouvrages fondamentaux suivants : A.S. Parkes, *The adrenal-gonad relationship* (1945) ; A.C. Da Costa, *Histophysiologie du cortex surrénal* (1951) et *le Cortex surrénal* (1957) ; R. Courrier, M. Baclesse et M. Marois, *Rapports de la cortico-surrénale et de la sexualité* (1953) ; P. Delost, *Les corrélations génito-surréaliennes chez le Campagnol des champs* (1956 a) ; I. Chester Jones, *The adrenal cortex* (1957). Chronologiquement il est possible de distinguer trois périodes concernant les travaux sur la zone X : de 1926 à 1945 : recherches histologiques et orientation vers la mise en évidence de la fonction androgène de la zone X de la souris ; de 1947 à 1952 : action de l'hypophyse sur la zone X de la souris (I. Chester Jones) ; à partir de 1952 : découverte par P. Delost et collaborateurs d'une zone X dans d'autres espèces animales.

Mais il nous paraît plus logique, pour décrire les principales recherches, d'adopter le plan suivant, beaucoup plus physiologique, qui est basé essentiellement sur trois grandes divisions : découverte et description histologique de la zone X chez les Mammifères ; physiologie de la zone X ; fonctions de la zone X.

I

DÉCOUVERTE ET STRUCTURE DE LA ZONE X CHEZ LES MAMMIFÈRES

Pendant longtemps la zone X est restée une formation spéciale du cortex surrénal de la souris. Sa découverte dans d'autres espèces animales, en particulier les Camagnols (P. Delost), a élargi considérablement les possibilités de recherches sur les fonctions de cette zone, à laquelle l'histologie et la physiologie comparées ont donné un nouvel essor à partir de 1952. Quelle que soit l'espèce animale considérée, il faut bien noter que la zone X ne doit pas être confondue avec la zone réticulée, mais qu'elle se situe sur l'emplacement de cette dernière au contact de la médullo-surrénale.

1. — LA ZONE X DE LA SOURIS

Observée pour la première fois chez la souris, d'abord par Tamura (1926), puis par Masui et Tamura (1926), cette zone a été désignée par différents noms : cortex transitoire (Whitehead, 1933) ; zone limite (Waring, 1935) ; zone androgénique (Grollman, 1936) ; zone sexogène (Cano Monasterio, 1946 ; Botella Llusio et Cano Monasterio, 1950) ; zone intermédiaire (Delost, 1957) ; toutefois le nom de zone X fourni par Howard en 1927 est resté avec plus de succès que les autres dans la pratique courante.

Depuis la description détaillée de Deanesly en 1928 de nombreuses observations ont été apportées sur la structure histologique ainsi que sur l'histochimie de la zone X. Située sur l'emplacement de la zone réticulée entre la fasciculée et la médullaire, la zone X présente une morphologie et une étendue qui varient suivant l'âge et le sexe. Quand elle est bien développée et active elle peut occuper la moitié ou les deux tiers du cortex surrénal ; elle est alors formée de petites cellules sombres à cytoplasme acidophile et à noyaux basophiles clairs et turgescents, cellules tassées les unes contre les autres en désordre, de la fasciculée à la médullaire, dont la disposition ne dessine ni travées régulières ni espaces réticulés intercellulaires. En général, la zone X est bien limitée par rapport à la zone fasciculée, soit par une petite capsule conjonctive, soit par

une petite zone vasculaire, alors qu'à l'opposé, elle envoie souvent des prolongements cellulaires dans la médullaire.

Au point de vue *histochimique*, il est classiquement admis que la zone X de la souris ne contient pas de lipides soudanophiles, qu'elle est schiff négative, qu'elle est dépourvue de corps biréfringents (cholestérol) et fluorescents (voir I. Chester Jones, 1949 b), ainsi que de phosphatase alcaline (H. Elftman, 1947) ; par contre, la zone X réduit le nitrate d'argent, qui caractérise la présence d'acide ascorbique dont la densité dans cette zone est aussi importante que dans la fasciculée (Leblond et Gardner, 1938).

Chez la souris la zone X n'est pas une zone constante, elle est transitoire. Elle apparaît très tôt après la naissance dans les deux sexes ; elle est facilement reconnaissable dès le 14^e jour (Howard, 1930), puis elle s'accroît rapidement et parallèlement aux autres zones du cortex surrénal. Il existe à la puberté un dimorphisme sexuel. Chez le *mâle* la zone X disparaît très vite et complètement au moment où s'installe la puberté (Deanesly et Parkes, 1937). Cette involution de la zone X se fait par contraction du cytoplasme et par pycnose des noyaux, ce qui aboutit progressivement à la disparition totale, vers l'âge de 40 jours, de la zone X qui est remplacée par un tissu conjonctif trabéculaire formant une capsule conjonctive autour de la médullaire et qui atteste du développement antérieur de cette zone. Chez la *femelle* vierge, la zone X n'involue pas à la puberté, au contraire elle se développe et occupe une large étendue dans le cortex, puis elle dégénère à un âge qui est très variable suivant les individus ; mais chez la femelle, le mode de disparition de la zone X est généralement différent de celui qui a été décrit chez le mâle ; en effet, il se produit une dégénérescence graisseuse caractéristique qui touche d'abord les cellules situées dans le milieu de la zone et qui s'étend ensuite à toutes les cellules de la zone X vers la fasciculée et vers la médullaire, les cellules de la zone X adjacentes à la médullaire dégénérant les dernières ; à la fin du processus, sur les préparations qui utilisent les solvants des lipides la zone X est remplacée par une large zone de vacuoles vides de leur contenu lipidique, dont l'étendue diminue peu à peu, pour être remplacée par une capsule conjonctive péri-médullaire définitive (voir Howard, 1927, et Deanesly, 1928).

Ce processus de dégénérescence, qui se produit graduellement chez la souris femelle vierge, devient très rapide au cours de la *première gestation* ; pour les principaux auteurs cités plus haut, la zone X disparaît en totalité entre le 7^e et le 12^e jour de la gestation.

Chez le mâle, la castration pratiquée avant la puberté, vers l'âge de 21 à 25 jours, permet de maintenir la zone X (Deanesly et Parkes, 1937) ; chez le mâle adulte la zone X réapparaît après castration (Secondary zone X de Howard, 1939).

2. — LA ZONE X CHEZ LES AUTRES MAMMIFERES

Telle qu'elle avait été décrite chez la souris la zone X n'a pas été signalée dans d'autres espèces pendant de nombreuses années. Pour cette raison, elle fut considérée comme une zone spéciale à la souris, ce qui probablement s'opposa en partie à l'entreprise de recherches plus physiologiques que morphologiques sur les fonctions de cette zone et sur ses rapports avec les autres parties de la surrénale.

Les travaux fondamentaux de P. Delost et ses collaborateurs sur la surrénale des Mammifères sauvages à partir de 1951, démontrant que la zone X n'était pas une formation spécifique du cortex surrénal de la souris, donnèrent un regain à l'étude de la physiologie de cette zone corticale, qui par ailleurs prenait un nouvel essor, à la même épo-

que, avec les recherches de I. Chester Jones (1949 a et 1949 b) sur les rapports entre l'hypophyse et la zone X chez la souris.

A l'heure actuelle, on peut considérer qu'une zone X, tout à fait comparable au point de vue morphologique et physiologique, existe chez certains rongeurs sauvages, comme les Campagnols et certains Insectivores comme les Musaraignes (Delost, 1955 et 1957). Nous donnerons rapidement les caractéristiques de la zone X dans ces espèces animales.

1°) LA ZONE X DES CAMPAGNOLS.

Décrite pour la première fois en 1951 par Delost chez le Campagnol des champs, elle fut retrouvée ensuite par cet auteur et ses collaborateurs, chez le Campagnol roussâtre (P. Delost et H. Delost, 1954), chez le Campagnol agreste (P. Delost et H. Delost, 1955) et chez le Campagnol souterrain (P. Delost et A.-M. Vincent, 1955). De l'étude approfondie apportée par les auteurs précédents au point de vue histologique, histochimique et physiologique (état de la zone X au cours du développement post-natal, de la gestation, de la lactation, après castration), on peut retenir les principaux faits suivants :

a) Chez le *Campagnol des champs* (*Microtus arvalis*) elle présente une structure histologique identique à celle de la souris ; elle peut atteindre en largeur les deux tiers et même les quatre cinquièmes du cortex surrénal chez les individus de sexe femelle. Histochimiquement, la zone X ne contient ni lipides soudanophiles, ni composés aldehydiques, ni cholestérol, ni corps fluorescents, mais des granulations d'acide ascorbique (Delost, 1952 b et 1956 a).

La zone X apparaît dans les deux sexes vers l'âge de 15 jours ; ensuite un dimorphisme sexuel très net se produit. Chez la *femelle* la zone X est permanente depuis l'âge de 15 jours ; elle s'accroît jusqu'à la maturation sexuelle ; elle occupe un cinquième du cortex à 15 jours, la moitié à 35 jours, les deux tiers à 2 mois ; enfin elle persiste chez l'adulte. Par contre elle est transitoire chez le *mâle* : apparue à 15 jours, elle est maximale entre 35 et 60 jours, sans atteindre en largeur l'importance de celle de la femelle ; elle disparaît vers l'âge de 75 jours, dès que le testicule atteint un certain développement. La castration fait réapparaître chez le mâle adulte la zone X : à partir du 21^e jour après la castration la zone X se développe et occupe un tiers du cortex, la moitié après 35 jours et les deux tiers après 45 jours ; elle persiste au moins cinq mois après la castration. Corrélativement la castration entraîne de profondes modifications histochimiques dans la partie interne du cortex surrénal qui forme la zone X dépourvue des composés que l'on trouve dans la fasciculée. De même que chez la souris, la castration s'oppose à la disparition de la zone X chez le jeune mâle impubère. Enfin, et c'est là une caractéristique essentielle de la zone X des Campagnols, non seulement la zone X ne disparaît pas au cours de la *première gestation*, mais encore elle persiste et se développe pendant la gestation et la lactation, ainsi qu'après plusieurs gestations successives chez les vieilles femelles ; c'est donc une *zone permanente* du cortex surrénal du Campagnol de sexe femelle (voir Delost, 1952 a, 1952 b, 1953 b, 1955).

b) Chez le *Campagnol roussâtre* (*Clethrionomys glareolus*) (P. Delost et H. Delost, 1954), les caractéristiques histologiques et histochimiques sont comparables à celles du Campagnol des champs. Toutefois, il existe quelques différences d'ordre physiologique. En effet, si la zone X persiste pendant la gestation et la lactation au cours desquelles elle subit, avec l'ensemble de la surrénale, une véritable hypertrophie, elle est nettement moins développée chez le mâle. Ainsi, même chez le jeune mâle impubère elle n'atteint jamais plus d'un tiers du cortex en largeur ; chez le mâle adulte *castré*, la zone X est transitoire avec un maximum de développement entre le 50^e et le 110^e jour après la castration ; la zone X réapparaît très tardivement, au moins après 30 à 40 jours de castra-

tion, au 50^e jour elle est peu étendue (un cinquième du cortex), elle occupe un tiers du cortex au 90^e jour, puis elle régresse à partir du 110^e jour ; elle n'a pas été retrouvée chez les castrats après 120 jours.

c) Chez le *Campagnol agreste* (*Microtus agrestis*) (P. Delost et H. Delost, 1955), la zone X est la moins développée et la moins active des zones X de la famille des Campagnols. Rencontrée chez les individus impubères des deux sexes où elle n'occupe qu'un cinquième du cortex, elle disparaît totalement chez le mâle adulte ; alors que chez la femelle adulte normale elle n'est pas constante (60 % des cas) et ne dépasse pas un quart ou un tiers du cortex, les cellules étant souvent en involution. Par contre, chez toutes les femelles gravides ou en lactation, il existe une zone X, dont la largeur n'est guère supérieure au tiers du cortex surrénal. Chez le *mâle adulte castré*, la zone X réapparaît après le 21^e jour ; elle est retrouvée chez tous les castrats à partir de cette date ; sa largeur est alors variable (un quart à un tiers du cortex) et sa structure spéciale caractérisée par un tassement de nombreuses cellules éosinophiles à cytoplasme très réduit dont les noyaux fortement basophiles, contractés et déformés sont empilés les uns sur les autres, ainsi que par la présence de petites vacuoles assez nombreuses, de dimensions différentes et réparties sans ordre dans la zone X, cet aspect vacuolaire rappelant la dégénérescence lipidique vacuolaire de la zone X chez la souris femelle.

d) Chez le *Campagnol souterrain* (*Pitymys subterraneus*) (P. Delost et A.-M. Vincent, 1955), il existe une zone X dont l'importance varie avec l'état sexuel. Très petite chez les jeunes *mâles* impubères, elle disparaît chez le mâle en activité sexuelle ; elle réapparaît chez le mâle adulte après 30 jours de castration, mais elle ne semble pas être le siège d'une grande activité. Inexistante ou très étroite chez les jeunes *femelles* impubères, elle est typique chez la femelle adulte normale où elle occupe un quart à un tiers du cortex surrénal. Elle atteint son maximum de développement au cours de la gestation et de la lactation, pendant lesquelles la zone X s'élargit (un demi ou deux tiers du cortex) et présente les signes d'une activité cellulaire importante, beaucoup plus marquée que chez la femelle normale. Cette hypertrophie de la zone X qui s'accompagne souvent d'une intense vascularisation de la zone avec dilatation des travées cellulaires par de larges capillaires, semble encore plus nette chez les femelles en lactation que chez les femelles gestantes.

Ainsi, la zone X des Campagnols est comparable à celle de la souris au point de vue histologique, histochimique et physiologique, l'importance du développement de la zone X variant suivant les espèces : très développée chez le Campagnol des champs et le Campagnol roussâtre, moins importante chez le Campagnol agreste et le Campagnol souterrain. Toutefois, il existe une différence physiologique fondamentale entre la souris et les Campagnols : chez tous les Campagnols de sexe femelle, la zone X est une formation constante qui ne disparaît pas pendant la gestation et la lactation, au cours desquelles elle atteint une très grande extension.

2°) LA ZONE X DES MUSARAIGNES.

Découverte chez les Rongeurs, la zone X surrénalienne a été aussi mise en évidence chez les Insectivores par P. Delost en 1957. *Les Soricidés* ont une zone X comparable à celle de la souris et des campagnols, au moins dans le genre *Sorex* et le genre *Crocidura* chez lesquels elle a été décrite.

a) *La Musaraigne carrelet* (*Sorex araneus*).

— Chez le *mâle*, la zone X présente les caractéristiques morphologiques et physiologiques qui ont été décrites chez la souris et les campagnols. Chez le jeune *mâle immature*, la zone X s'étend sur la moitié ou les deux tiers du cortex surrénal ; cette zone,

dont les limites avec la fasciculée sont nettement marquées, soit par un liseré de noyaux foncés, soit par une mince couche conjonctive, lance d'assez nombreux prolongements dans la médullaire ; elle est formée de petites cellules éosinophiles, à cytoplasme pâle et à gros noyaux clairs, dont les structures histologiques générales sont manifestes d'une activité cellulaire importante. Morphologiquement cette zone X ressemble à la zone X de la souris et des campagnols ; toutefois, elle en diffère par une délimitation avec la fasciculée plus précise et par une éosinophilie moins intense. Elle disparaît chez le mâle à partir de la puberté et chez l'adulte on trouve sur l'emplacement de la zone X une zone conjonctive résiduelle plus ou moins épaisse.

— Chez la *femelle*, la zone X apparaît au cours du développement post-natal chez les jeunes individus immatures et persiste chez les femelles vierges adultes pendant un temps indéterminé ; la structure et la largeur de la zone sont comparables à celles du mâle immature. La zone X doit involuer pendant la première gestation dans cette espèce animale puisque chez les femelles en gestation et en lactation on ne constate qu'une zone conjonctive résiduelle au contact de la médullaire.

b) *Le crocidure aranivore (Crociodura russula)*.

Chez le *mâle*, la zone X a les mêmes caractéristiques que chez *Sorex araneus*. Chez la *femelle* la zone X dégénère aussi au cours de la gestation, mais seulement à la fin de la gestation, car elle est encore bien développée et active chez les femelles sacrifiées dans les premiers stades de la gestation (*).

3. — ZONES CORTICALES INTERNES SIMILAIRES NON TYPIQUEMENT ZONES X

En dehors de la zone X typique telle qu'elle existe chez la souris, les campagnols et les musaraignes, plusieurs auteurs ont observé chez divers Mammifères et plus particulièrement chez les Rongeurs, des zones spéciales différenciées dans la partie interne du cortex surrénal, qui sans être de véritables zones X, si l'on exige pour définir une zone X dans une espèce animale donnée l'association des caractéristiques histologiques, histochimiques et physiologiques que l'on connaît, ont des ressemblances très étroites avec la zone X classique soit au point de vue morphologique, soit au point de vue physiologique. Ces zones qui sont situées sur l'emplacement de la réticulée ou qui se présentent comme des réticulées modifiées, posent un problème de physiologie comparée très général sur les fonctions de la réticulée et de la zone X que nous discuterons plus loin. Nous citerons simplement ces différentes zones avec leurs principales caractéristiques.

1°) La surrénale du *Rat* présente dans la région juxtamédullaire du cortex une zone particulière, qui fut appelée *cortex juvénile* par Howard en 1938. Cette zone est formée par de volumineuses cellules qui deviennent plus petites à l'âge de 40 jours en se transformant en réticulée ordinaire. Comme chez la souris, le cortex juvénile du rat existe chez les individus immatures des deux sexes ; il disparaît vers l'âge de 40 à 45 jours et n'est pas influencé par la castration.

2°) Le *Hamster* pose des problèmes plus difficiles, car les observations sur la zone interne de cet animal sont quelquefois contradictoires. Kayser et Aron en 1950 décrivent chez le *Hamster (Cricetus frumentarius)* une zone située entre la réticulée et la médullaire, qu'ils identifient à une zone X ; pour ces auteurs cette zone est très développée en automne et au début du printemps, alors qu'elle est atrophiée à la fin du printemps.

(*) Des recherches récentes (Siuda, 1964) ont montré que la zone X existerait chez la femelle en gestation et en lactation et qu'elle subirait des modifications au cours des saisons en Pologne.

Chez le Hamster doré (*Cricetus auratus*) les avis sont quelque peu différents en ce qui concerne cette zone interne. Pour F.W. La Velle (1951), il se différencie chez la femelle entre 27 et 29 jours, une zone juxtamédullaire, qui par la suite s'élargit et occupe un cinquième du cortex surrénal, sans être modifiée jusqu'à l'âge de 55 jours ; après la première gestation, cette zone diminue d'épaisseur mais ne disparaît pas complètement. La castration précoce chez le jeune animal, fait apparaître chez le mâle une zone juxtamédullaire absolument comparable à celle de la femelle. Par contre, pour Holmes (1955), qui identifie la zone interne de la femelle à une véritable zone X, il n'y a jamais de zone juxtamédullaire chez le mâle dans cette espèce, même après castration ; pour cet auteur l'absence de zone X chez le mâle pourrait être due à sa maturité sexuelle très précoce, ce qui est aussi l'opinion de I. Chester Jones (1955).

3°) Chez un Ecureuil américain, le *Citellus tridecemlineatus*, la partie interne du cortex appelée réticulée A, ne peut être comparée à une zone réticulée classique ni à une zone X typique au point de vue structural ; elle est très large et occupe parfois les deux tiers du cortex ; elle subit une forte hypertrophie au cours de l'activité génitale, ainsi que pendant la gestation (Foster, 1934 ; Zalesky, 1934).

4°) L'Ecureuil roux (*Sciurus vulgaris*), étudié récemment par Delost et Guerin (1962), présente une zone corticale interne très intéressante. Ces auteurs qui apportent un travail très approfondi sur les variations saisonnières de la surrénale de l'Ecureuil roux en France dans le département du Tarn, ont mis en évidence dans la surrénale des individus des deux sexes une très large zone située entre la fasciculée et la médullo-surrénale, qui subit d'importantes modifications avec les saisons, en particulier chez le mâle ; cette zone interne ne disparaît pas au cours de la gestation et de la lactation. Pour ces auteurs, l'aspect morphologique de la zone interne de l'Ecureuil roux est différent de celui d'une réticulée. Les cellules sont très petites, tassées les unes contre les autres ; elles ne sont pas disposées suivant la structure trabéculaire propre à la réticulée, elles ne forment pas des cordons cellulaires limités par de volumineux capillaires sinueux qui font la structure caractéristique de la réticulée. D'autre part, on rencontre dans la partie interne de cette zone, une zone conjonctive large qui ne se retrouve pas dans une réticulée. Pour ces diverses raisons histologiques il semble difficile d'assimiler la zone interne de l'Ecureuil à une zone réticulée classique.

Si l'on se base sur l'aspect histologique et histochimique de cette zone interne, on peut l'assimiler à une zone X en involution. On sait que la zone X typique de la souris, des campagnols et des musaraignes, est formée de petites cellules éosinophiles dépourvues de lipides. Chez l'Ecureuil, la zone interne est effectivement soudanophile ; mais l'aspect histologique indique une dégénérescence de cette zone. Toutefois, chez les jeunes Ecureuils, les cellules de la zone interne sont en général en bon état d'activité, assez comparable à celui d'une zone X active. De plus, l'involution conjonctive, décrite dans la partie juxtamédullaire de la zone interne, se retrouve fréquemment au niveau de la zone X, quand celle-ci a subi une dégénérescence conjonctive poussée.

Si la structure histologique est en faveur d'une identité avec la zone X classique, il n'en est pas de même pour les conditions physiologiques de l'activité de cette zone interne. En effet, on sait que le facteur essentiel d'inhibition de la zone X chez le mâle est le testicule, les androgènes produisant l'atrophie de la zone. Or, chez l'Ecureuil, d'une part la zone interne n'est pas plus développée chez la femelle que chez le mâle et d'autre part, chez le mâle le maximum de largeur de la zone interne se rencontre en février-mars, époque où le testicule est en pleine activité et la plus petite largeur de la zone interne constatée en été, correspond à la période où le testicule est totalement atrophié. Il paraît donc difficile, sur cette comparaison avec le développement du testicule, d'assimiler la zone interne de l'Ecureuil à une zone X typique. Si histologique-

ment et histochimiquement elle a de nombreux points communs avec la zone X, physiologiquement il est plus logique de la rapprocher de la réticulée A décrite chez le *Citellus tridecemlineatus*, qui, comme la zone interne de l'Écureuil roux, atteint son maximum de développement pendant la période de reproduction.

5°) *Le Lapin (Oryctolagus cuniculus)*.

La surrénale du lapin a fait l'objet d'études approfondies, aussi bien chez le lapin domestique que chez le lapin sauvage, qui apportent des notions de physiologie comparée capitales sur le cortex surrénal de cette espèce.

a) *Lapin sauvage*. De l'important travail récemment fourni par R. Brudieux (1963), sur la surrénale du lapin sauvage capturé dans diverses régions de France, nous ne retiendrons que les données relatives à la zone X. Cet auteur décrit dans le cortex surrénal du lapin sauvage des deux sexes trois zones : une glomérulée, une fasciculée et une zone interne juxtamédullaire dont l'aspect et l'importance varient avec le sexe et l'âge de l'animal ; fasciculée et zone interne évoluent en sens inverse, à partir de la puberté la fasciculée s'accroît et la zone interne décroît. Histochimiquement la fasciculée est fortement positive alors que la zone interne est en général négative ou faiblement positive suivant l'âge et le sexe de l'animal. Cette zone interne mérite un intérêt particulier, car il est difficile de dire si elle peut être considérée soit comme une véritable zone X, soit comme une réticulée banale, soit comme une zone spéciale.

Le premier caractère de la zone interne du lapin sauvage qu'il faut noter est qu'elle se modifie au cours du développement post-natal. Au moment de la puberté la zone interne prend l'aspect typique d'une zone réticulée, mais par la suite, au lieu de se développer chez l'adulte, elle régresse et disparaît même totalement chez certains individus, contrairement à ce que l'on rencontre chez les autres Mammifères. Donc, à la puberté, la zone interne du lapin sauvage se présente comme une réticulée transitoire. Avant la puberté, la structure histologique de cette zone interne n'est pas celle d'une réticulée, mais plutôt celle d'une zone X. Il existe en effet de nombreuses analogies entre la zone interne du lapin sauvage et la zone X de la souris, des campagnols et des musaraignes.

Ces analogies sont d'abord d'ordre physiologique : apparition chez les individus impubères des deux sexes, développement prépubertaire, régression au moment de la puberté et remplacement par une zone réticulée. Comme chez la souris et les musaraignes, il semble que la zone interne soit très peu développée chez le lapin sauvage au cours de la gestation et de la lactation, bien que Brudieux (1963) signale une belle zone X en activité chez quelques rares femelles en lactation. Analogies d'ordre histologique ensuite : la zone interne du lapin sauvage est bien formée de petites cellules éosinophiles serrées ; elle est située sur l'emplacement de la réticulée, au contact de la médullaire et lance de très nombreux prolongements cellulaires à l'intérieur de la médullo-surrénale. Le lapin sauvage est le rongeur chez lequel le nombre et l'importance de ces îlots cellulaires intramédullaires atteignent le développement le plus considérable, beaucoup plus que chez la souris ou les campagnols ; au sein de ces îlots, les cellules sont toujours en belle activité, souvent davantage que dans la zone interne elle-même ; d'autre part, ces îlots cellulaires peuvent exister à l'intérieur de la médullaire, alors que la zone interne juxtamédullaire a disparu. Pour Brudieux il paraît logique d'identifier, au point de vue histologique, les îlots cellulaires éosinophiles intramédullaires à une zone X plus que la zone interne elle-même. Toutefois, d'une part, jamais la zone interne n'atteint un très grand développement chez le lapin sauvage et, d'autre part, ni la zone interne, ni les îlots intramédullaires ne présentent d'une manière certaine les caractéristiques histochimiques d'une zone X. En effet, ils contiennent assez souvent, des lipides et des composés aldéhydiques ; mais ce phénomène n'est pas constant, puisque chez certains animaux, la zone interne est dépourvue de lipides, plus spécialement chez la femelle.

Donc, s'il n'est pas possible d'établir une identification complète entre la zone interne du lapin sauvage et la zone X de la souris, des campagnols et des musaraignes, les analogies histologiques et physiologiques sont nombreuses entre ces deux zones. Ainsi, la zone interne du cortex surrénal du lapin sauvage se rapprocherait beaucoup plus de la zone X de la souris et des campagnols, que de la zone interne décrite par Delost et Guérin (1962) chez l'Ecureuil.

b) *Lapin domestique*. Déjà en 1882, Mitsukuri avait signalé, chez le lapin domestique, la présence d'une zone interne juxtamédullaire à groupes cellulaires irréguliers, dont la limite avec la médullaire n'était pas nette. Pour Girod (1960) cette zone interne est une réticulée et la limite cortex-médullaire est bien marquée.

En 1935, Roaf a particulièrement étudié cette partie interne du cortex surrénal du lapin domestique. Cet auteur décrit, entre la fasciculée et la médullaire deux zones : à l'extérieur une zone qui ressemble à une réticulée et à l'intérieur, au contact de la médullaire, contrairement à Mitsukuri et Girod, une autre zone qu'il nomme « *interlocking zone* » et qui pénètre dans la médullaire, tout comme la zone interne du cortex du lapin sauvage. Histologiquement et physiologiquement l'*interlocking zone* du lapin domestique ne peut pas être identifiée à la zone interne du lapin sauvage. En effet, Roaf n'observe pas de différence sexuelle marquée chez le lapin domestique alors que pour Brudieux (1963) il n'y a pas chez les très jeunes lapins sauvages de sexe mâle la zone interne que l'on trouve chez les très jeunes femelles. D'autre part, chez le *Lapin sauvage*, on ne constate pas la présence simultanée d'une réticulée et d'une zone juxtamédullaire, mais seulement un ensemble de cellules éosinophiles ressemblant à une zone X chez les jeunes animaux, qui par la suite prend l'aspect réticulé. De plus, chez le *Lapin sauvage* la zone interne régresse à partir de la puberté, régression accentuée chez la femelle par la gestation, alors que chez tous les *Lapins domestiques* adultes, mâles et femelles, normales ou en gestation, examinés par Roaf (1935), il existe une *interlocking zone* bien développée et sans aucun signe de dégénérescence.

Au point de vue *histochimique*, il ressort des recherches de Whitehead (1935) effectuées chez le *Lapin domestique*, que la zone interne du cortex, y compris les cellules corticales mêlées à la médullaire, est soudanophile dans les deux sexes. Cet aspect histochimique se rapproche de celui décrit par Brudieux chez le *Lapin sauvage* mâle, chez lequel tout le cortex, les prolongements intramédullaires inclus, contient des lipides. Par contre, chez le lapin sauvage femelle la zone interne est soudanophobe. Il semble donc exister un dimorphisme sexuel histochimique dans le cortex surrénal du lapin sauvage, qui n'a pas été constaté chez le lapin domestique.

Il apparaît donc que le cortex surrénal du lapin domestique ne semble pas présenter la même topographie histologique et histochimique que celui du lapin sauvage ; il en diffère essentiellement par la structure et les variations physiologiques de sa partie interne. La zone interne du lapin sauvage se rapproche d'une zone X typique beaucoup plus que l'*interlocking zone* du lapin domestique, bien que dans les deux cas il s'agisse d'un même genre (*Oryctolagus cuniculus*).

6°) Chez le *Chat*, il existe une fasciculée interne très développée, située entre la réticulée et la fasciculée classique externe, qui ne peut être assimilée morphologiquement complètement à une zone X (Davies, 1937 ; Lobban, 1952), mais qui rappelle la zone X fortement vascularisée du campagnol souterrain. Pour Davies la surrénale du chat posséderait une véritable zone X au cours du développement embryonnaire.

7°) *Le cortex fœtal de l'homme*. Il existe dans le cortex surrénal de l'embryon humain, une zone spéciale, appelée *cortex fœtal*, qui peut atteindre en largeur 90 % de la glande et qui est formée de trabécules de cellules à cytoplasme acidophile avec noyaux

basophiles ; ce tissu, qui occupe donc une place très importante par rapport au cortex permanent situé à la périphérie de la surrénale, est intimement mêlé aux cellules chromaffines qui donneront la médullaire. Ce cortex fœtal est transitoire ; en effet, il commence à dégénérer soit à la fin de la gestation soit à la naissance et il a complètement disparu vers l'âge de 6 ou 8 mois. L'involution du cortex fœtal se fait par pycnose des noyaux et dégénérescence lipidique, comme chez la souris femelle, une capsule conjonctive terminale prenant la place du cortex fœtal autour de la médullaire ; parallèlement à la dégénérescence du cortex fœtal le cortex permanent se développe en formant les zonations caractéristiques du cortex surrénal de l'adulte. (Lanman, 1953 ; Baar, 1954 ; Chester Jones, 1957).

Les fonctions du cortex fœtal humain et ses rapports avec l'hypophyse seront discutés plus loin ; on peut retenir toutefois qu'au point de vue histologique le cortex fœtal de l'homme présente de grandes analogies avec la zone X de la souris et des Campagnols.

A notre avis, seules à l'heure actuelle, les zones internes que nous venons de décrire chez le Rat, le Hamster, l'Ecureuil, le Lapin, le Chat et le cortex fœtal de l'homme, ont des analogies précises, soit histologiquement, soit physiologiquement, avec la zone X typique de la souris, des campagnols et des musaraignes. Toutefois, certaines réticulées et certaines zones spéciales décrites dans la partie interne de la fasciculée dans d'autres espèces animales ne sont pas sans avoir quelques rapports avec la zone X ou les zones similaires ; des recherches complémentaires seraient nécessaires pour les comparer aux zones précédentes (voir les ouvrages sur la morphologie du cortex surrénal, en particulier Célestino da Costa, 1951 et 1952, Chester Jones, 1957).

II

PHYSIOLOGIE COMPARÉE DE LA ZONE X ET DES ZONES SIMILAIRES

Nos connaissances sur la physiologie comparée de la zone X sont très fragmentaires. Cela est dû, d'une part, à ce que les facteurs qui interviennent dans la régulation de la zone X de la souris, espèce qui pourtant a donné lieu à de nombreuses études dans ce domaine, sont mal connus en raison de leur complexité et, d'autre part, à ce que les recherches expérimentales sur la zone X et sur les zones similaires des autres espèces animales sont encore très rares.

Si certaines actions hormonales sur la zone X paraissent bien établies et identiques dans les diverses espèces qui possèdent cette zone ou des zones similaires, d'autres sont beaucoup plus problématiques et donnaient lieu, avant ce travail, à des hypothèses fort discutées. Aussi, résumerons-nous dans ce chapitre les principales observations physiologiques effectuées avant nos recherches, en nous réservant d'en présenter une synthèse après l'exposé de ces dernières. La Physiologie comparée de la zone X et des zones similaires comporte essentiellement trois domaines : l'influence des divers états physiologiques sur le développement de la zone X ; l'action, stimulatrice ou inhibitrice, des hormones sur la zone X ; les rapports physiologiques entre la zone X et l'hypophyse.

1. — INFLUENCE DES DIVERS ETATS PHYSIOLOGIQUES

Ce qui caractérise la zone X et les zones similaires, c'est, qu'en dehors de leurs propriétés histologiques et histochimiques, elles présentent de profondes modifications au cours des divers états physiologiques. Certaines de celles-ci se retrouvent identiques dans toutes les espèces, alors que d'autres varient d'une espèce à l'autre.

1°) APPARITION CHEZ LES INDIVIDUS IMMATURES.

En général, la zone X et les zones similaires apparaissent seulement après la 2^e semaine au cours du développement post-natal dans les deux sexes. Chez la *souris*, la

zone X est nettement caractérisée à partir du 14^e jour (Howard, 1930), bien que pour Waring (1935), les cellules de la zone X seraient identifiables encore plus précocement chez la souris. Chez les campagnols, la zone X apparaît aussi très tôt dès l'âge de 15 jours pour le *Microtus arvalis* par exemple (Delost, 1952 b) ; il en est de même pour les musaraignes, l'écureuil, le chat et le rat (Howard, 1938). Chez le Hamster doré, la zone interne se différencie un peu plus tard, entre le 27^e et le 29^e jour du développement post-natal et uniquement dans le sexe femelle (La Velle, 1951) ; en effet, chez le *Crice-tus auratus* il n'y aurait pas de zone interne chez le mâle, sauf après castration précoce. Chez le lapin sauvage, la zone interne apparaîtrait plus tardivement chez les mâles immatures que chez les jeunes femelles impubères (Brudieux, 1963). D'autre part, l'importance de la zone interne est très variable suivant les espèces animales et suivant le sexe. Ainsi, la largeur de la zone X dans le sexe mâle, ne représente qu'un sixième du cortex surrénal chez le campagnol souterrain, alors qu'elle peut atteindre les deux tiers du cortex chez la musaraigne carrelet. De plus, il semble que chez les individus immatures, la zone interne soit plus développée chez les femelles, sans que cela soit une règle générale.

On peut considérer que la zone X et les zones similaires sont des zones post-natales, à l'exception toutefois, du cas de l'homme chez lequel le *cortex foetal* apparut au cours de la vie embryonnaire disparaît avant l'âge d'un an et peut-être du cas du chat, Davies (1937) ayant décrit une véritable zone X pendant le développement embryonnaire dans cette espèce.

2°) DISPARITION AU MOMENT DE LA PUBERTÉ CHEZ LE MÂLE.

C'est la règle pour certaines espèces : disparition totale de la zone X chez la souris vers l'âge de 40 jours (Deanesly et Parkes, 1937) ; involution de la zone X au moment de l'activité sexuelle chez les campagnols, vers l'âge de 75 jours pour le campagnol des champs ; il en est de même chez les musaraignes, le lapin sauvage et le rat (âge de 40 jours). Dans tous les cas, quand la zone X involue, elle est remplacée par un tissu conjonctif juxtamédullaire, à l'exception du lapin sauvage chez lequel la zone interne se transforme en zone réticulée au moment de la puberté.

Par contre, la zone interne persisterait chez le mâle après la puberté dans les espèces animales suivantes : chez le chat, l'écureuil roux (*Sciurus vulgaris*) et l'écureuil américain (*Citellus tridecemlineatus*), chez lesquels la zone interne est très développée pendant l'activité génitale ; chez le lapin domestique où l'*interlocking zone* n'est pas modifiée chez le mâle adulte.

3°) MAINTIEN DE LA ZONE X PAR CASTRATION CHEZ LE MÂLE IMMATURE ET RÉAPPARITION DE LA ZONE X APRÈS CASTRATION CHEZ LE MÂLE ADULTE.

La castration a démontré le rôle essentiel du testicule dans l'involution de la zone X chez le mâle au moment de la puberté. Dans les espèces animales, où elle a été pratiquée, souris, campagnols, Hamster, les résultats sont absolument concordants. Quand la castration est faite *avant la puberté*, vers l'âge de 21 à 25 jours, elle permet le maintien de la zone X chez le mâle, aussi bien chez la souris (Deanesly et Parkes, 1937), que chez les campagnols (Delost, 1956 a). Chez le Hamster doré, la castration précoce du jeune mâle immature fait apparaître une zone juxtamédullaire, qui n'existe normalement que chez la jeune femelle immature (La Velle, 1951).

Quand la castration est pratiquée *après la puberté* chez le mâle adulte, il est classiquement admis, que la zone X réapparaît, du moins chez la souris et les campagnols, espèces où les effets de la castration sur la zone X ont été particulièrement bien étudiés (Secondary zone X de la souris, Howard, 1939). Mais il existe des différences

entre la souris et les campagnols en ce qui concerne le développement de la zone X après castration chez le mâle, ainsi que sur le devenir terminal de cette zone du castrat. En effet, chez la souris, la secondary zone X du mâle castré paraît atteindre un développement aussi important que chez la femelle normale, appréciation qui d'ailleurs mériterait d'être confirmée (voir conclusions générales). Chez les campagnols, il n'en est pas de même, excepté le *campagnol des champs* (Delost, 1952 a) chez lequel la zone X peut être très large chez le mâle castré ; en effet chez le *campagnol agreste* mâle castré la largeur de la zone X atteint rarement l'importance de celle de la femelle (Delost et Delost, 1955), de même que chez le *campagnol roussâtre* (Delost et Delost, 1954) ; ceci est particulièrement net chez le *campagnol souterrain* mâle castré, chez lequel la zone X ne dépasse pas un sixième du cortex surrénal et présente des signes d'involution cellulaire marqués ; il semble que dans cette dernière espèce la zone X ne puisse après castration acquérir chez le mâle adulte les caractéristiques d'une zone X active telle qu'elle existe chez les femelles normales ou en gestation (Delost et Vincent, 1955).

D'autre part, on constate aussi des différences d'espèces en ce qui concerne la date de réapparition de la zone X après castration chez le mâle, de même que sur le devenir terminal de cette zone. Chez la souris mâle adulte la zone X reparait assez vite après la castration et se maintiendrait indéfiniment ; mais il se peut, comme nous le verrons plus loin, que cette conclusion ne soit pas définitive et subisse des variations en relation avec les races de souris utilisées. Chez les campagnols, la date de réapparition de la zone X après castration est variable d'une espèce à l'autre et il est probable qu'à la longue elle disparaisse après un certain temps. Ainsi, chez le *campagnol des champs*, la zone X de castration se développe à partir du 21^e jour de la castration, atteint son plein développement après 45 jours et persiste au moins cinq mois après castration ; chez le *campagnol roussâtre* elle réapparaît tardivement, 40 jours seulement après la castration, c'est une zone X secondaire typiquement transitoire, dont la largeur est maximale entre 50 et 110 jours et qui régresse totalement après 120 jours de castration ; chez le *campagnol agreste* la zone X de castration se différencie relativement tôt après la castration, à partir du 21^e jour comme chez le *campagnol des champs*, elle est encore présente 150 jours après la castration ; chez le *campagnol souterrain*, la zone X réapparaît 30 jours après la castration et se maintient au moins jusqu'à 50 jours après castration, mais dans cette espèce elle reste toujours très peu développée chez le mâle castré.

Ces variations d'espèces posent d'ailleurs des problèmes fort complexes sur la régulation de la zone X, en particulier sur les facteurs responsables de sa stimulation.

4°) DEVENIR DE LA ZONE X ET DES ZONES SIMILAIRES CHEZ LA FEMELLE ADULTE NORMALE OU CASTRÉE ET CHEZ LA FEMELLE EN GESTATION OU EN LACTATION.

Il a été classique d'admettre, après les recherches sur la zone X de la souris, que la zone X persistait un certain temps chez la femelle adulte vierge et qu'elle dégénérait complètement au cours de la première gestation. Il ne semble pas que cela soit une règle générale chez les espèces animales qui possèdent une zone X ou une zone similaire. D'autres part, même chez la souris, il y aurait lieu, comme nous le verrons plus loin, de revoir certaines expérimentations qui ne tenaient pas compte, par ignorance, de données qui nous paraissent actuellement capitales dans la physiologie de la zone X.

Ainsi, comme nous le montrerons dans ce travail, l'involution de la zone X chez la souris femelle adulte vierge, présente des variations très importantes en relation avec la souche de souris utilisée et même d'une famille à l'autre. D'autre part, il semble bien que contrairement à l'opinion admise, la zone X dégénère très tôt chez la femelle vierge, comme chez le mâle à la puberté, dès l'âge de 40 jours ; toutefois, à l'inverse du mâle, cette involution de la zone X s'effectue lentement et par un processus bien différent. Il n'est pas certain non plus que la zone X involue très vite chez la souris au cours

CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES ZONES CORTICALES INTERNES
(ZONE X ET ZONES SIMILAIRES)

ESPÈCE ANIMALE	DÉNOMINATION DE LA ZONE CORTICALE INTERNE	ÉTAT DE LA ZONE CORTICALE INTERNE					
		FEMELLES			MALES		
		Impubères	Adultes	Gestation Lactation	Impubères	Adultes	Castrés
Souris albinos (<i>Mus musculus</i>)	Zone X typique	Grand dévelop.	Transi- toire	Involu- tion	Dévelop. moyen	Absente	Réapparition permanente
Campagnol des champs (<i>Microtus arvalis</i>)	Zone X typique	Dévelop. moyen	Perma- nente	Hyper- trophie	Dévelop. moyen	Absente	Réapparition permanente
Campagnol roussâtre (<i>Clethrionomys glareolus</i>)	Zone X typique	Dévelop. moyen	Perma- nente	Hyper- trophie	Faible dévelop.	Absente	Réapparition transitoire
Campagnol agreste (<i>Microtus agrestis</i>)	Zone X typique	Faible dévelop.	Permanente chez 60 % des individ.	Normale	Faible dévelop.	Absente	Réapparition permanente
Campagnol souterrain (<i>Pitymys subterraneus</i>)	Zone X typique	Faible dévelop.	Perma- nente	Hyper- trophie	Faible dévelop.	Absente	Réapparition
Musaraigne carrelé (<i>Sorex araneus</i>)	Zone X typique	Grand dévelop.	Transitoire probable	Permanent. probable	Grand dévelop.	Absente	
Crocodile araigne (<i>Crocidura russula</i>)	Zone X typique	Grand dévelop.	Permanent. probable	Involunt. tardive	Grand dévelop.	Absente	

ESPÈCE ANIMALE	DÉNOMINATION DE LA ZONE CORTICALE INTERNE	ÉTAT DE LA ZONE CORTICALE INTERNE					
		FEMELLES			MALES		
		Impubères	Adultes	Gestation Lactation	Impubères	Adultes	Castrés
Rat albinos (<i>Rattus rattus</i>)	Cortex juvénile	Dévelop. moyen	Absente	Absente	Dévelop. moyen	Absente	Absente
Hamster doré (<i>Cricetus auratus</i>)	Zone interne juxta- médullaire	Faible dévelop.	Permanent, probable faible dévelop.	Involution incom- plète	Absente	Absente	Réapparition probable
Ecureuil roux (<i>Sciurus vulgaris</i>)	Zone interne	Dévelop. moyen	Perma- nente	Normale	Dévelop. moyen	Dévelop. maximum	Non modifiée
Ecureuil américain (<i>Citellus tridecemlineatus</i>)	Réticulée A	Dévelop. moyen	Permanent, hyper- trophie	Normale	Dévelop. moyen	Hyper- trophie	Non modifiée
Lapin sauvage (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Zone interne	Dévelop. moyen apparition précoce	Transi- toire	Involution probable	Dévelop. moyen apparition tardive	Absente	
Lapin domestique (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Inter-locking Zone	Faible dévelop.	Perma- nente	Normale	Faible dévelop.	Perma- nente	

de la première gestation et qu'elle ait complètement disparue après le 14^e jour de la gestation ; en effet, Delost et collaborateurs (1958) ont constaté la présence de restes de zone X formés par des groupes de cellules bien stimulées chez des souris âgées de 425 jours ayant subi plusieurs gestations successives et un ou plusieurs mois après la dernière gestation. Dans ce cas, ou bien la zone X ne disparaît pas complètement chez la souris après la gestation, du moins chez un petit nombre d'animaux, ou bien la zone X serait capable de réapparaître, en partie, après plusieurs gestations ; étant donné que ce phénomène a été observé chez très peu d'animaux, on ne peut le considérer comme constant, mais il montre que dans certains cas, la dégénérescence de la zone X chez la souris peut ne pas être totale et définitive au cours de la gestation et de la lactation.

On peut diviser les espèces en deux groupes selon l'état de la zone X ou de la zone similaire pendant la gestation et la lactation :

a) Un groupe dans lequel la zone X *involve* au cours de la première gestation : c'est le cas de la souris ; du Hamster (*Cricetus auratus*) chez lequel la zone interne diminue en largeur après la première gestation mais ne disparaît pas complètement (La Velle, 1951) ; des musaraignes : chez *Sorex araneus* elle dégénère probablement au cours de la première gestation, ainsi que chez *Crocidura russula* : dans cette espèce la zone X n'involve qu'à la fin de la gestation (Delost, 1957) ; enfin, c'est le cas du lapin sauvage, chez lequel la zone interne, sans être totalement atrophiée, n'est jamais très développée au cours de la gestation et de la lactation (Brudieux, 1963).

b) Un groupe dans lequel la zone X et les zones similaires, n'involuent pas et sont maintenues en activité pendant la gestation et pendant la lactation. C'est le cas du lapin domestique chez lequel l'*interlocking zone* ne subit pas de changement (Roaf, 1935), et de l'Ecureuil roux (*Sciurus vulgaris*) chez lequel la zone interne n'est pas modifiée (Guérin, 1962). Chez les campagnols, on peut admettre que la zone X est même très fortement stimulée aussi bien pendant la gestation que pendant la lactation ; ainsi chez *Microtus agrestis* la zone X est retrouvée chez toutes les femelles en gestation ou en lactation, alors que chez la femelle normale elle n'est présente que dans 60 % des cas (Delost et Delost, 1955) ; chez *Microtus arvalis*, *Eutamias glaréolus* et *Pitymys subterraneus*, la zone X atteint son maximum de développement au cours de la gestation et de la lactation, au cours desquelles elle présente une véritable hypertrophie. Il est certain que chez les campagnols, non seulement la zone X ne disparaît pas à la première gestation, mais encore elle persiste pendant la gestation et aussi après plusieurs gestations successives chez les vieilles femelles ; c'est une zone *permanente* du cortex surrénal des campagnols de sexe femelle. Pendant la gestation et la lactation, la surrénale augmente fortement de poids et la zone X, qui s'élargit considérablement pour occuper la moitié ou les trois quarts du cortex surrénal, est toujours en très belle activité, souvent beaucoup plus que chez la femelle normale. Chez certains campagnols, en particulier *Pitymys subterraneus*, c'est pendant la gestation et la lactation que la zone X atteint son plein développement et son maximum d'extension. On peut donc dire que chez les campagnols la zone X est une zone caractéristique de la gestation et de la lactation (Delost, 1955).

Il faut aussi remarquer que dans l'état actuel de nos connaissances, le processus de dégénérescence lipidique qui touche la zone X de la souris femelle quand cette zone *involve* soit après la puberté soit au cours de la gestation, n'a pas été décrit dans les autres espèces. Toutefois, des phénomènes de vacuolisation peu importants ont été signalés dans la zone X du *Microtus agrestis* (Delost et Delost, 1955), de *Sorex araneus* (Delost, 1957) et du *Sciurus vulgaris* (Guérin, 1962).

L'ovaire joue-t-il un rôle dans le développement ou l'involution de la zone X ? Certains auteurs, comme Chester Jones, pensent que l'involution de la zone X chez la souris femelle pourrait être due à des androgènes ovariens (1949 b, 1952). Pour d'autres,

comme Sakiz, l'ovariectomie n'a aucune influence sur la zone X de la souris (1955 b), ainsi que pour Howard ; toutefois, cet auteur signale que dans certaines expériences la zone X est plus grande chez les femelles ovariectomisées que chez les témoins de même âge non castrées, ce qui laisserait supposer que les ovaires pourraient avoir un effet inhibiteur sur le développement de la zone X, mais à un degré mineur (1940). Ces problèmes seront d'ailleurs discutés dans le chapitre consacré à l'action des hormones sur la zone X.

2. — ACTION DES HORMONES

Bien que de nombreux travaux aient été consacrés à l'étude de l'action des hormones sur la zone X, et plus particulièrement l'action des stéroïdes, on relève beaucoup de contradictions dans les résultats ; de plus les effets sur la zone X de certaines hormones, comme les dérivés thyroïdiens par exemple, n'ont donné lieu à aucune recherche dans ce domaine. Actuellement seule l'action des hormones sexuelles paraît convenablement établie, encore que dans ce chapitre seule l'action des androgènes ne soulève pas de discussion. Enfin, les données de la physiologie comparée sont insuffisantes, la plupart des recherches ayant été faites chez la souris et les campagnols.

1°) ACTION DES HORMONES SEXUELLES.

Les effets sur le développement de la zone X de l'administration expérimentale des androgènes, des œstrogènes et de la progestérone, étudiés chez la souris et les campagnols, ne peuvent être dissociés de l'action des gonades sur la surrénale, ainsi que des corrélations génito-surrénaliennes établies dans certaines espèces animales. Si pour les androgènes, les injections confirment et expliquent le rôle du testicule dans la régulation de la zone X, il n'en est pas de même pour l'ovaire, dont le rôle dans le fonctionnement de la zone X mériterait une étude approfondie de physiologie comparée.

a) Les androgènes.

Il est maintenant définitivement admis que les androgènes font disparaître la zone X dans les deux sexes. Chez la *souris*, la démonstration a été apportée par plusieurs auteurs en injectant de la testostérone à la souris impubère pourvue de zone X (voir Martin, 1930 ; Poll, 1933 ; Cramer et Horning, 1937 ; Deanesly et Parkes, 1937). Starkey et Schmidt ont montré en 1938 qu'une seule injection de 0,4 mg de propionate de testostérone provoquait la disparition de la zone X en 6 jours chez la souris ; toutefois, pour Howard (1940) il faut 10 injections quotidiennes de 0,5 mg de propionate de testostérone pour aboutir à la disparition complète de la zone X. De même, la testostérone fait involuer la zone X secondaire chez les souris mâles castrées et entraîne l'atrophie complète de la zone X résiduelle chez la souris hypophysectomisée (Chester Jones, 1949 a).

Des résultats comparables ont été obtenus par Delost sur la zone X des *campagnols* : le propionate de testostérone injecté chez le *Microtus arvalis* mâle castré à la dose d'un milligramme par jour pendant 7 jours produit une involution totale de la zone X qui est remplacée par un tissu conjonctif épais juxtamédullaire ; 200 γ de testostérone répartis en 12 jours entraînent les mêmes effets ; pour obtenir la dégénérescence de la zone X dans cette espèce il faut que les doses de testostérone soit supérieures à 50 γ ; chez la femelle adulte normale la testostérone fait aussi involuer la zone X qui disparaît en totalité après 7 jours de traitement (Delost, 1956 a). Ces résultats expérimentaux, apportés chez la souris et les campagnols, confirment pleinement l'action involutrice du testicule sur la zone X constatée dans les diverses espèces animales qui possèdent une zone X ou une zone similaire. Ce sont les androgènes du testicule qui provoquent

l'involution de la zone X au moment de la puberté chez le mâle ; démonstration est donnée de ce phénomène par la castration.

Chez la femelle, certains auteurs, comme Chester Jones (1949 b, 1952) ont émis l'hypothèse que la dégénérescence de la zone X chez l'animal adulte ou au cours de la première gestation pourrait être consécutive à une sécrétion d'androgènes par l'ovaire. Si c'est probablement ainsi qu'agit sur la zone X l'ovaire greffé dans l'oreille d'une souris mâle castrée (Idzkowsky et Starkey, 1942), il n'en est pas de même dans les conditions de physiologie normale chez la femelle adulte ou en gestation, puisque l'ovariectomie chez la souris ne s'oppose pas à l'involution de la zone X (Howard et Gengradom, 1940 ; Sakiz, 1955 b), ou du moins les effets sont si peu importants qu'il est difficile de retenir cette action. D'autre part, chez les campagnols on sait que la zone X s'hypertrophie au cours de la gestation, ce qui paraît peu conciliable, dans cette espèce du moins, avec une sécrétion d'androgènes par l'ovaire.

A notre avis, un fait morphologique nous paraît très important à remarquer pour la compréhension de l'involution de la zone X sous l'action des androgènes : chez la souris femelle l'involution de la zone X se fait normalement par dégénérescence lipidique, lente et progressive, processus totalement différent de celui qui apparaît chez le mâle au moment de la puberté ou sous l'influence des androgènes. L'hormone mâle a pour conséquence une disparition rapide de la zone X, par contraction et tassement des cellules aboutissant à un tissu conjonctif terminal. La dégénérescence lipidique qui apparaît spontanément chez la souris femelle n'est pas en relation directe avec les androgènes.

b) *Les œstrogènes.*

Les œstrogènes ovariens sont-ils responsables de l'involution de la zone X chez la femelle ? Une première réponse négative peut être fournie par la physiologie à cette question. Il existe un certain nombre d'espèces animales (campagnols, écureuil, lapin domestique) chez lesquelles la zone X ou les zones similaires sont permanentes dans le sexe femelle, persistant chez l'adulte vierge et même pendant la gestation, alors que les œstrogènes sont sécrétés en grande quantité.

De plus en injection, les œstrogènes ne paraissent pas modifier beaucoup la zone X chez la souris et les campagnols, espèces chez lesquelles ils ont été expérimentés. Ainsi, chez le *campagnol*, le benzoate d'œstradiol injecté pendant 8 à 15 jours n'influence pas la structure histologique et le développement de la zone X du mâle castré (Delost, 1956 a). On relève beaucoup de contradictions dans les travaux relatifs à l'action des œstrogènes sur la zone X de la *souris*. Pour Lacassagne et Raynaud (1937 a et 1937 b) les œstrogènes n'exercent pas d'action nocive sur la zone X active de la souris. Pour H.A. Bern, qui a consacré de longues recherches à l'étude des effets des œstrogènes sur le cortex surrénal de diverses souches de souris (1956, 1957, 1958, 1962), les œstrogènes provoqueraient la formation des dépôts céroïdes (dégénérescence brune) dans la région juxtamédullaire, sans qu'il soit bien précisé si ces dépôts touchent aussi la zone X et dans quelles conditions ; pour cet auteur, la diminution de la zone X est évidente chez les femelles traitées par les œstrogènes ; mais, à notre avis, étant donné l'âge de ces souris il est difficile de retenir ces conclusions. Il n'est pas sûr que des très fortes doses d'œstrogènes puissent donner une dégénérescence de la zone X chez la souris (Waring, 1942 ; Chester Jones, 1949 b).

A l'opposé, les œstrogènes ne pourraient-ils pas stimuler la zone X ? En effet, il est bien connu que les œstrogènes provoquent l'hypertrophie du cortex surrénal chez la femelle et chez le mâle castré dans diverses espèces animales (voir bibliographie dans le rapport de Courier et collaborateurs, 1953) ; cette hypertrophie porte-t-elle aussi sur la zone X ? Chez le campagnol, les œstrogènes ne produisent pas l'hypertrophie de

la zone X (Delost, 1956 a). Chez la souris les résultats sont encore très contradictoires. Pour Westberg et collaborateurs (1957), les œstrogènes entraîneraient dans la souche C3H une réapparition ou une conservation d'une étroite zone X chez les mâles, et une involution de la zone X chez les femelles. Howard et Gengradom mentionnent (1940) que les études faites au sujet des effets des œstrogènes sur la zone X de la souris, indiquent que les œstrogènes tendent à stimuler la croissance de la zone X : pour Martin, Burrows et Starkey, les injections d'œstrogènes provoquent la persistance et la réapparition de la zone X chez les mâles, alors que l'effet des œstrogènes chez les femelles serait moins net. Starkey pense que les œstrogènes s'opposeraient au processus dégénératif de la zone X chez la femelle pubère, alors que pour Martin un traitement prolongé par les œstrogènes serait incapable de ralentir cette dégénérescence (voir bibliographie dans Howard et Gengradom, 1940). Il est évident que les œstrogènes associés aux androgènes ne peuvent s'opposer à l'involution de la zone X provoquée par l'hormone mâle (Chester Jones, 1957) ; d'autre part, les œstrogènes sont sans effets sur la disparition de la zone X après hypophysectomie (Chester Jones, 1949 b).

En conclusion, les œstrogènes n'exercent probablement pas, dans les conditions de physiologie normale, une action importante sur la zone X et les zones similaires ; peut-être interviennent-ils d'une manière indirecte par l'intermédiaire de l'hypophyse ou d'autres hormones dans le système régulateur de la zone X et encore cette action paraît tout à fait secondaire.

c) La progestérone.

La même double question peut se poser pour la progestérone comme pour les œstrogènes. La progestérone est-elle capable de provoquer l'involution de la zone X ou au contraire pourrait-elle stimuler la zone X ou les zones similaires ?

Il est possible de répondre par la négative d'une manière certaine au premier problème. Chez la souris, plusieurs auteurs ont montré que les injections de progestérone n'avaient pas d'action caractéristique sur la zone X (Howard, 1940 ; Waring, 1942 ; Mc Phail et Read, 1942). Pour Howard et Gengradom les très fortes doses de progestérone auraient peut-être une légère action involutrice sur la zone X, sans être capables de faire disparaître complètement la zone X ; toutefois, les mêmes auteurs rapportent que dans d'autres expériences la zone X est bien développée après traitement par la progestérone (1940). Chester Jones indique que la progestérone ne produit pas la dégénérescence totale de la zone X chez la femelle hypophysectomisée ; pour cet auteur, si l'ovaire peut être tenu pour responsable de l'involution de la zone X chez la femelle normale, ce n'est pas par l'intermédiaire des œstrogènes ni de la progestérone (1949 b). Il est aussi évident que chez la souris la progestérone n'est pas la cause de la disparition de la zone X à la première gestation (Courrier et coll., 1953). Un argument de valeur est enfin apporté par la physiologie comparée de la zone X : chez les campagnols, non seulement la zone X n'involue pas au cours de la gestation, mais encore elle subit une forte hypertrophie (voir travaux de Delost). De fortes doses de progestérone injectées chez les campagnols femelles et mâles castrés sont sans action sur la zone X (Delost, 1956 a).

Si donc la progestérone ne produit pas, sans contestation possible, l'involution de la zone X, il est plus difficile de savoir si cette hormone n'exerce pas une certaine action stimulante sur la zone X. Il ne semble pas que ce soit le cas de la souris, puisque la zone X dégénère à la première gestation et que dans ces conditions la progestérone est incapable de s'opposer aux facteurs qui provoquent cette involution ; d'autre part, la progestérone donnée en injections ne peut arrêter la dégénérescence de la zone X chez la souris ovariectomisée (Howard et Gengradom, 1940). Il est curieux de constater que chez la souris en pseudo-gestation la zone X ne dégénère pas et que la dégénérescence ne se poursuit pas si on enlève les embryons (Chester Jones, 1949 b). Enfin, chez les campa-

gnols, qui présentent une zone X hypertrophique pendant la gestation, on ne peut affirmer que cette hypertrophie est secondaire à la progestérone, car l'ensemble du cortex surrénal est le siège d'une hypertrophie pendant la gestation et pas spécialement la zone X (Delost, 1956 a) ; d'autres facteurs doivent intervenir comme nous le verrons plus loin. Enfin, il paraît peu logique d'admettre que la progestérone est un facteur stimulant de la zone X, puisque cette hormone n'existe pas chez le mâle. Toutefois, ce n'est pas à notre avis un argument définitif, car, comme nous aurons l'occasion de le montrer, la physiologie de la zone X n'est probablement pas la même dans les deux sexes.

On peut donc retenir de l'étude comparée de l'action des hormones sexuelles sur la zone X et les zones similaires, que seuls les androgènes ont des effets caractéristiques sur le développement de ces zones.

2°) ACTION DES AUTRES HORMONES.

En dehors des hormones sexuelles et des hormones hypophysaires qui seront traitées dans le prochain paragraphe, les divers auteurs avaient peu étudié l'action des autres hormones sur la zone X au moment où nous avons commencé les recherches de cette thèse. Cependant, quelques travaux sur ce sujet ont été publiés de 1956 à 1963 en même temps que les nôtres ; nous en discuterons dans les chapitres appropriés après l'exposé de nos résultats.

Les corticostéroïdes : toutefois, certaines observations relatives à l'action des hormones du cortex surrénal sur la zone X de la souris et des campagnols méritent d'être signalées dès maintenant car elles donnent lieu à des controverses sur un problème important de la régulation de la zone X : *les corticostéroïdes* ont-ils une action sur la zone X et quelle est cette action.

Certains auteurs avaient montré dès 1940 et 1942, que la *désoxycorticostérone* n'exerçait aucune action nocive sur la zone X de la souris (Howard, 1940 ; Chamorro, 1942).

Pour la *cortisone*, les premières observations semblaient contradictoires. En effet, chez la souris, Sakiz constatait en 1953 et 1955, que les injections de cortisone produisaient une hypertrophie de la zone X chez le mâle castré à 21 jours et chez la femelle vierge, et s'opposaient partiellement à l'action atrophiante de la testostérone sur la zone X quand la testotérone et la cortisone étaient données en même temps (1953, 1955 a). Par contre, chez le campagnol des champs, Delost démontrait que la cortisone produisait, aussi bien chez la femelle adulte normale que chez le mâle castré, l'atrophie complète de la zone X à condition que le traitement soit prolongé (disparition totale après 20 jours de traitement) (1954). Il était donc nécessaire de reprendre l'expérimentation de la cortisone chez la souris pour vérifier les premières observations de Sakiz.

3. — RELATIONS HYPOPHYSE-ZONE X

On peut les considérer actuellement établies chez la souris, du moins en ce qui concerne les rapports gonadostimulines-zone X, depuis les travaux fondamentaux de Chester Jones. On trouvera dans les diverses publications de cet auteur (1949, 1952, 1955, 1957), les détails de ces expérimentations que nous résumerons brièvement ici.

D'une part, l'hypophysectomie entraîne l'involution de la zone X, sans toutefois aboutir à une atrophie complète (1949 a). D'autre part, en injectant diverses hormones et les gonadotrophines chez la souris castrée et hypophysectomisée, Chester Jones montre que seule L H est capable de maintenir la zone X en belle activité (1949 b). Des dif-

férentes démonstrations de cet auteur, qui nous paraissent fondamentales, il faut retenir les mécanismes hypophysaires suivants qui interviennent dans la régulation de la zone X de la souris : la gonadostimuline L H stimule directement la zone X et assure son développement. Chez le mâle les androgènes sont responsables de l'involution de la zone X et leur action atrophiante relève de deux mécanismes : la testostérone peut atteindre la zone X, soit directement, puisqu'elle provoque l'atrophie complète de la zone X après hypophysectomie, soit indirectement en réduisant la sécrétion de L H au niveau de l'hypophyse ; dans le cas de l'action directe, les androgènes produits par la glande interstitielle du testicule par l'intermédiaire de L H ont un effet destructeur sur la zone X qui l'emporte sur l'effet de stimulation de L H sur la zone X ; chez le mâle castré, L H agit directement sur la zone X pour la maintenir en activité. Chez la femelle, L H est le facteur de la persistance de la zone X ; si chez la femelle adulte la zone X dégénère, c'est que la dose de L H qui est suffisante pour assurer les cycles ovariens, ne l'est pas pour maintenir la zone X, à moins que sous l'action de L H, l'ovaire sécrète les androgènes qui produisent l'involution de la zone X, question encore controversée. Quant à la disparition de la zone X au cours de la première gestation chez la souris, diverses hypothèses sont proposées par Chester Jones : ou bien L H stimulant l'ovaire produit la sécrétion d'androgènes ovariens responsables de l'involution de la zone X (Starkey et Schmidt, 1938) ; dans ce cas l'action des androgènes ovariens l'emporterait sur celle de L H ; ou bien, malgré L H, l'atrophie de la zone X pendant la gestation serait due à une hormone spéciale produite par l'endomètre : « *additional foetal endometrial hormone* ». Si les mécanismes qui font intervenir L H et les androgènes dans la régulation de la zone X de la souris paraissent démontrés, il n'en est pas de même pour cette dernière hormone dont l'action paraît hypothétique.

Bien que l'hypophysectomie expérimentale n'ait pas été réalisée chez les *campagnols*, les recherches de Delost sur la zone X de cette espèce semblent confirmer les travaux de Chester Jones sur le rôle de l'hypophyse dans la régulation de la zone X. En effet, chez le Campagnol des champs en repos sexuel hivernal, qui présente une inhibition hypophysaire très importante pour les gonadostimulines (atrophie complète de l'appareil génital en hiver), la zone X est moins développée que pendant la période d'été ; ainsi, chez le mâle au repos hivernal, la disparition des androgènes testiculaires n'est pas suffisante pour aboutir au plein développement de la zone X, car la sécrétion de L H doit être très réduite pendant cette période (Delost, 1956 a).

D'autre part, le grand développement de la zone X chez les campagnols au cours de la gestation peut être mis sur le compte d'une forte sécrétion de L H, qui, toutes choses égales d'ailleurs, serait plus importante chez le campagnol que chez la souris, à moins que l'ovaire du campagnol produise moins d'androgènes que celui de la souris (Delost, 1955).

Une autre preuve, indirecte, de l'action des gonadostimulines sur la zone X ou les zones similaires est apportée par le *cortex foetal* humain. On sait que le cortex foetal dégénère à la fin de la gestation et après la naissance. Pour certains auteurs les gonadotrophines chorioniques auraient des rapports étroits avec le cortex foetal (Rotter, 1949 a et 1949 b ; Chester Jones, 1955). La gonadotrophine chorionique atteint son taux maximum au milieu de la gestation, puis décline en fin de gestation (Bruner, 1951) ; la dégénérescence du cortex foetal pourrait être rattachée à la baisse de la gonadotrophine chorionique au terme de la gestation (Keene et Hewer, 1927). Le monstre anencéphalique, chez lequel l'hypophyse est atrophiée, peut être un argument en faveur de la théorie du contrôle par l'hypophyse fœtale du cortex foetal humain, car dans ce cas le cortex foetal est très peu développé (Tähtä, 1951) ; toutefois pour Angevine (1938) il n'y aurait pas de relation entre la taille de la surrénale et la quantité de tissu hypophysaire et pour Meyer (1912) le cortex foetal serait normal chez l'anencéphale encore après le 5^e mois. Pour

d'autres auteurs, la gonadotrophine chorionique influencerait la première agglomération des cellules épithéliales coelomiques qui forment le cortex fœtal et l'anencéphale aurait un cortex fœtal plus ou moins atrophié à cause de la sécrétion plus ou moins réduite de gonadotrophine chorionique due à des anomalies placentaires (Chester Jones, 1957).

En conclusion, si chez l'homme l'action de l'hypophyse fœtale ou de la gonadotrophine chorionique sur le cortex fœtal paraît hypothétique, chez la souris les expériences de Chester Jones ont, à notre avis, apporté des preuves très convaincantes de l'action stimulante de L H sur la zone X. Mais, comme nous le verrons plus loin, l'hypophyse intervient peut-être sur la zone X par l'intermédiaire d'autres stimulines autres que les gonadostimulines (*).

(*) Bien que son action sur la zone X de la souris soit improbable, il n'est pas sur que F S H ne participe pas à la stimulation de la zone X en association avec L H, mais à un degré très inférieur, car dans les expériences de Chester Jones, la gonadotrophine utilisée par l'auteur et qui est essentiellement constituée par L H, contient aussi une faible quantité de F S H (Chester Jones, 1949 b).

III

LES FONCTIONS DE LA ZONE X ET DES ZONES SIMILAIRES

Bien qu'elles aient donné lieu à de nombreuses recherches, on peut dire qu'à l'heure actuelle les fonctions de la zone X et des zones similaires sont absolument inconnues, et probablement il en sera ainsi pendant longtemps, car les méthodes mises à la disposition des chercheurs sont encore insuffisantes pour résoudre ce problème. Il faudrait, en effet, pouvoir réaliser des extraits exclusifs de zone X, dépourvus de médullaire et de fasciculée, ce qui paraît extrêmement difficile, doser dans ces extraits les hormones et étudier leurs effets physiologiques sur l'animal. Pour le moment, seuls des arguments indirects sur les fonctions de la zone X ont été apportés, mais peut-être ces fonctions seront mieux connues quand seront découverts d'une manière définitive, les divers facteurs qui interviennent dans la régulation de cette zone, ce qui est loin d'être le cas.

Toutefois, deux problèmes essentiels, qui ont été l'objet de la sollicitude des chercheurs de 1925 à 1956, paraissent maintenant résolus. La zone X est-elle une zone active ou inactive, possède-t-elle une fonction sexuelle ? Ces deux questions, et plus particulièrement la fonction androgène de la zone X, ayant été traitées dans des ouvrages fondamentaux relativement récents (Courrier et coll., 1953 ; Delost, 1956 a), nous les résumerons ici très sommairement.

1°) LA ZONE X ET LES ZONES SIMILAIRES SONT-ELLES DES ZONES ACTIVES ?

L'aspect histologique de la zone X, dont les cellules sont petites et sombres, l'absence de lipides et de cholestérol à son niveau, ont fait penser que c'était une zone en involution ou à faible activité cellulaire, et même pour certains un territoire consomptif. Il est évident, que dans certaines circonstances physiologiques, la zone X, chez la souris, les campagnols et les musaraignes, est en involution, les cellules étant dépourvues d'un cytoplasme abondant avec des noyaux contractés ou pycnotiques ; d'autre part, dans d'autres espèces, comme l'écureuil roux et le Hamster, la zone interne ne présente jamais des signes d'hyperfonctionnement cellulaire. Mais très souvent chez la souris, les campagnols, les musaraignes, le lapin sauvage, l'écureuil américain, le rat (cortex

juvénile) et l'homme (cortex fœtal), les cellules de la zone X ou des zones similaires ont un aspect histologique attestant une forte activité. De plus, il est difficile d'imaginer que la zone X soit inactive lorsqu'elle s'étend sur la presque totalité du cortex surrénal, comme c'est parfois le cas chez la souris ou les campagnols. On sait que ces zones ne contiennent pas de composés chimiques, à l'exception des fines et nombreuses granulations d'acide ascorbique. Pour Delost (1952 a, 1956 a), l'absence des composés chimiques dans la zone X doit être considérée au contraire en faveur d'une activité cellulaire importante ; pour cet auteur l'accumulation des lipides et du cholestérol dans la zone fasciculée témoigne probablement d'un stockage ou d'un blocage de ces composés, alors que leur disparition indiquerait une hyperactivité cellulaire. Il faut remarquer, en effet, que chez la souris hypophysectomisée, la fasciculée est bourrée de lipides et de cholestérol.

En fait, la zone X doit être considérée comme une zone du cortex surrénal qui, comme la glomérulée et la fasciculée, présente des états soit d'activité intense, soit de moindre activité, soit d'involution ou même d'atrophie, suivant l'importance de la stimulation qu'elle reçoit ou des facteurs inhibiteurs qui agissent sur elle. Ces différents états sont nets chez la souris et les campagnols ; ainsi chez la souris femelle jeune, chez les femelles de campagnols en gestation ou en lactation et chez les musaraignes mâles impubères, la zone X peut atteindre en largeur les trois quarts du cortex et présente alors des signes histologiques de forte activité, comme en témoigne l'aspect clair des cellules remplies de fines granulations éosinophiles et pourvues de gros noyaux turgescents avec nucléoles, aspect qui contraste avec celui des volumineux spongiocytes de la fasciculée, bourrés de vacuoles lipidiques de grand diamètre. La zone X des campagnols est fréquemment le siège d'une intense vascularisation, plus particulièrement lorsqu'elle est large ; de gros vaisseaux en communication avec les lacs sanguins situés dans la médullaire dilatent les travées cellulaires de la zone X. Delost (1952 a) considère cette vascularisation comme un argument de valeur en faveur d'une importante activité cellulaire endocrine. Donc la zone X et les zones similaires peuvent être des zones très actives ; cependant dans certaines espèces, peu nombreuses, la zone interne n'atteint jamais une très grande activité cellulaire, dans les conditions de physiologie normale ; dans ce cas il est fort probable que les facteurs inhibiteurs du développement de la zone interne l'emportent sur les facteurs de stimulation, soit qu'ils apparaissent très tôt (par exemple maturité sexuelle très précoce chez le Hamster), soit que dans ces espèces la sécrétion de L H soit insuffisante pour activer la zone interne.

2°) LA FONCTION SEXUELLE DE LA ZONE X.

Les corrélations génito-surrénaliennes constituent maintenant un chapitre classique de l'Endocrinologie, voir Courrier et coll. (1953), et Delost (1956 a et 1956 b). Au sein de celles-ci, la fonction androgène de la zone X chez la souris et le rat eut pendant longtemps un succès relatif et qui fut même enseignée à tort par les non spécialistes. On est actuellement d'accord pour ne pas reconnaître une fonction androgène à la zone X, surtout depuis les recherches fondamentales de Delost sur la fonction sexuelle de la surrénale chez les campagnols (1956 a).

Résumons les arguments qui aboutissent à ces conclusions.

Chez le jeune rat et le souriceau, il existe une prostate qui se différencie et devient active malgré la castration pratiquée dès les premiers jours après la naissance (effet Price) ; ces caractères d'activation de la prostate disparaissent ensuite après quelques semaines chez le castrat. Cette action androgène transitoire au niveau de la prostate au cours des semaines qui suivent la naissance et en l'absence de testicule semblait coïncider, chez le rat et la souris, avec l'apparition et le développement du cortex juvénile et de la zone X dans la surrénale (Price, 1936, 1939 ; Howard, 1938). Mais les controverses

surgissent quand il faut donner la preuve définitive de l'action sexuelle de la surrénale par la surrénalectomie. Chez la *souris*, la surrénalectomie ne fait pas involuer la prostate après castration et les principaux auteurs dénieient une fonction androgène à la zone X dans cette espèce (Howard, 1946 ; Gersh et Grollman, 1939). Chez le *rat* les résultats sont différents ; la surrénalectomie entraîne une involution de la prostate (Burrill et Greene, 1939 ; Moore, 1953) ; il existe un effet androgène positif du cortex juvénile (Mc Phail, 1944). Aussi, la surrénale du rat, pourrait dans certaines conditions sécréter de faibles quantités d'androgènes (Davidson et Moon, 1936). Mais cette activité serait fort limitée : en effet, la surrénale fœtale du rat n'a aucune action androgène (Kitschell et Wells, 1952) ; la surrénale greffée dans la vésicule séminale du rat n'exerce aucun effet androgène local (Morre, 1953 ; Jost, 1948).

On a aussi souvent considéré le *cortex fœtal humain* comme une source d'androgènes, dont la persistance serait responsable du pseudo-hermaphrodisme féminin ; les extraits du cortex fœtal ont montré qu'ils ne possédaient aucune propriété androgène (Gersh et Grollman, 1939 ; Carnes, 1940).

Enfin, une preuve capitale contre la fonction androgène de la zone X est apportée par l'exemple du *campagnol des champs*. Cet animal donne la preuve décisive d'une action sexuelle physiologique de la surrénale ; il est le seul chez lequel, dans les conditions de physiologie normale, la surrénale stimule une grande partie de l'appareil génital : chez le mâle, au cours du repos sexuel hivernal ou après castration, la surrénale exerce une stimulation remarquable sur le canal déférent, l'épididyme et la prostate ; chez la femelle la surrénale stimule la prostate fort développée dans cette espèce en l'absence de l'ovaire ; la stimulation des différentes parties du tractus génital du mâle et de la femelle disparaît totalement après surrénalectomie. Cette stimulation surrénalienne du tractus génital du campagnol étant parallèle au développement de la zone X dans le cortex, on pouvait admettre que l'action sexuelle de la surrénale était une action androgène qui s'effectuait par l'intermédiaire de la zone X. Delost démontra qu'il n'en était rien, car l'aspect histologique des voies génitales stimulées par la surrénale est bien différent de celui que produisent classiquement les androgènes et l'hormone surrénalienne responsable de l'activité du tractus génital en l'absence du testicule est la cortisone et non un androgène surrénalien (Delost, 1956 a).

Pour cet auteur, nos connaissances actuelles ne permettent pas de dire que la zone X possède une fonction sexuelle autonome ; il est plus probable que l'action sexuelle de la zone X s'intègre dans une action sexuelle globale du cortex surrénal et il est fort douteux que cette zone sécrète exclusivement des androgènes (Delost, 1956 b).

IV

PROBLÈMES POSÉS PAR LA ZONE X ET LES ZONES SIMILAIRES

Comme nous avons pu le constater dans le précédent exposé sur les recherches consacrées à la zone X et zones similaires, de nombreux problèmes concernant ces zones restent encore à résoudre. Ceux-ci peuvent être classés en trois grands groupes de la manière suivante :

1°) INVOLUTION DE LA ZONE.

Dans certaines espèces animales, comme les écureuils et le lapin domestique la zone interne est permanente dans les deux sexes ; chez les campagnols elle est permanente chez la femelle et ne disparaît que chez le mâle adulte. Dans les autres espèces la zone X disparaît chez le mâle et chez la femelle après la puberté. Si les causes de cette involution paraissent définitivement démontrées dans le sexe mâle, les androgènes du testicule étant responsables de la dégénérescence rapide de la zone X au moment de la puberté, il n'en est pas de même chez la femelle. On sait que chez la souris femelle la zone X disparaît après une dégénérescence lipidique dont le déterminisme n'est pas connu. En effet, cette dégénérescence lipidique de la zone X paraît être très variable en fonction de plusieurs facteurs parmi lesquels les principaux paraissent être l'âge de l'animal et son appartenance à des souches particulières. Il reste donc à préciser à quel âge débute l'involution lipidique de la zone X chez la femelle, à quel âge peut-elle être considérée comme terminée et quels sont les facteurs hormonaux ou d'une autre nature qui interviennent dans ce processus. La connaissance de ces facteurs devant expliquer les différences constatées dans les modes d'involution de la zone X chez le mâle et chez la femelle.

2°) ACTION DES HORMONES.

a) Le problème de l'action des *hormones sexuelles* sur la zone interne peut être considéré comme pratiquement résolu à la suite des recherches effectuées chez la souris et les campagnols. Les œstrogènes et la progestérone ne semblent pas exercer une action

importante sur la zone X de la femelle, alors que chez le mâle les androgènes sont responsables de son involution. Cette action atrophiante des androgènes du testicule sur la zone X, qui a été démontrée chez la souris, les campagnols et les musaraignes, demanderait à être vérifiée dans les autres espèces qui possèdent une zone similaire ; d'autre part il serait intéressant d'étudier les effets sur la zone X d'androgènes autres que la testostérone pour savoir s'ils produisent les mêmes phénomènes d'involution.

b) Le problème de l'action des *corticostéroïdes* sur la zone interne est entièrement à revoir, à la suite des résultats contradictoires apportés chez la souris et les campagnols. Rien ne permet d'affirmer que les *glycocorticostéroïdes*, comme la cortisone ou l'hydrocortisone ont une action atrophiante ou hypertrophiante sur la zone X ou bien s'ils sont sans effets. Il ne semble pas que les *minéralocorticostéroïdes* soient capables de modifier la zone X ; si cela est certain pour la désoxycorticostérone, il faudrait le confirmer pour l'aldostérone.

c) Bien que les *corrélations thyro-surrénaliennes* aient donné lieu à de nombreuses recherches chez l'homme et chez l'animal, on ne sait rien de l'action des *hormones thyroïdiennes* sur la zone X et les zones similaires.

d) Si les rapports entre l'*hypophyse* et la zone X ont été l'objet de belles observations en ce qui concerne les gonadostimulines chez la souris, et si l'on doit accepter la conception de Chester Jones selon laquelle L. H. stimulerait la zone X, un problème fondamental n'a pas été envisagé : celui du rôle d'*A.C.T.H.* dans la régulation de la zone X. En effet, si l'action stimulante d'*A.C.T.H.* sur la zone fasciculée est désormais classique, il serait étonnant que la corticostimuline n'agisse pas directement ou indirectement sur les zones internes du cortex surrénal. D'autre part, comme pour les hormones thyroïdiennes, le rôle éventuel de T.S.H., ni celui de l'hormone somatotrope S.T.H., dans la physiologie de la zone corticale interne n'a pas été étudié.

On voit d'après cet aperçu sommaire que l'on ne connaît pas encore le rôle joué dans la physiologie de la zone X et des zones similaires par des hormones très importantes dans l'équilibre endocrinien, telles les corticostéroïdes, les hormones thyroïdiennes, la thyrostimuline et la corticostimuline.

3°) RELATIONS AVEC LA MÉDULLO-SURRÉNALE.

Par la position même, entre le cortex surrénal et la médullaire, la zone X et les zones similaires devaient poser aux physiologistes le problème des relations anatomiques, hormonales et physiologiques entre les deux parties fondamentales de la surrénale, le cortex et la médullaire. Bien que de nombreux travaux aient été consacrés à l'étude des rapports cortex-médullaire, aucun intérêt n'avait été porté dans ces rapports aux liaisons étroites qui pouvaient exister entre la zone X et la médullaire.

L'étude des relations anatomiques entre la zone X et la médullaire, les variations du taux des amines médullaires en rapport avec le développement de la zone X, l'action des amines médullaires, adrénaline et noradrénaline, après injection, sur la zone X, l'action directe des cellules de la médullaire sur la zone X, sont autant de problèmes essentiels qui jusqu'à maintenant n'ont pas fait l'objet de recherche.

4°) PHYSIOLOGIE COMPARÉE DES ZONES INTERNES.

Il serait aussi d'une très grande utilité pour la compréhension des mécanismes physiologiques qui régissent la zone X et les zones similaires, d'avoir des données complètes sur la morphologie, l'histologie, l'histochimie et la physiologie normale et expérimentale des zones internes décrites dans les diverses espèces animales. Jusqu'à mainte-

nant une telle étude histologique et physiologique a été seulement réalisée chez la souris et les campagnols et encore n'est-elle pas terminée ; elle devrait être reprise chez les musaraignes, l'écureuil, le Hamster et le lapin. Mais il est probable qu'une telle revue de physiologie comparée demandera de nombreuses années avant d'apporter des résultats complémentaires, qui pourtant nous paraissent essentiels pour établir définitivement la physiologie de la zone interne du cortex surrénal.

— Ce travail, réalisé exclusivement sur la souris, n'a pas la prétention de résoudre tous les problèmes posés par les zones internes du cortex surrénal ; il est simplement destiné à apporter une contribution expérimentale nouvelle à la physiologie de la zone X dans cette espèce animale et plus particulièrement à l'étude des rapports cortex-médullaire.

TECHNIQUES GÉNÉRALES

Nous résumerons brièvement les techniques générales (choix des animaux, techniques opératoires simples, pesées, sacrifices, techniques histologiques courantes, injections hormonales, calculs des probabilités, etc.) utilisées au cours de notre expérimentation. Les techniques particulières employées dans certaines recherches seront décrites dans le protocole technique au début de chaque chapitre.

1°) ORIGINE DES SOURIS.

A part un groupe de souris, issues d'une souche hybride dont l'origine des parents n'est pas parfaitement connue, mais qui probablement dérive de la souche Swiss (élevage de Meaux), les souris albinos de cette expérimentation proviennent du Centre de Sélection des Animaux de Laboratoire du C.N.R.S. (*). Diverses souches, dont nous donnerons les caractéristiques dans un chapitre ultérieur, ont été utilisées ; souches : Swiss, C 3 H, L A B, R III, C 57 Brown, C 57 Leaden, R A P, Af/A, C Fl et C F W. Toutefois, en dehors de la physiologie comparée sur l'involution de la zone X effectuée sur l'ensemble de ces souches, l'étude expérimentale de la zone X a été essentiellement réalisée sur la souche *Swiss*, en raison même de la constance des caractéristiques de la zone X dans cette souche et en partie sur la souche R A P.

2°) TECHNIQUES OPÉRATOIRES.

Les différentes opérations (castration, surrénalectomie, greffe in situ des surrénales, déconnection des surrénales, opération et destruction de la médullo-surrénale, etc.) ont été réalisées dans des conditions rigoureuses d'asepsie (instruments et champ opératoire). L'anesthésie est faite à l'éther anesthésique grâce à un appareillage simple utilisé couramment au laboratoire qui permet à volonté le mélange air-éther en cours d'opération.

Les techniques relatives à la *surrénale* seront exposées dans l'étude des rapports entre le cortex et la médullaire. La *castration*, qui a été pratiquée chez la souris mâle, a été faite par voie abdominale, en respectant l'épididyme dont la tête, le corps et la queue sont détachés du testicule, après ligature de l'artère spermatique.

(*) Nous remercions ici très sincèrement le Centre de Sélection des Animaux de Laboratoire du C.N.R.S. qui a bien voulu nous fournir régulièrement les souris nécessaires à nos expériences de 1957 à 1963.

3°) INJECTIONS HORMONALES.

Les différentes hormones, dont les effets ont été recherchés sur la zone X, ont été injectées par la voie sous-cutanée, en général dans la région dorsale, soit en solution huileuse, soit dans divers solvants dont la composition sera donnée ultérieurement. Certaines hormones, comme l'androstanolone, ont été administrées sous forme de comprimés solides placés sous la peau après incision préalable. L'utilisation de seringues spéciales, portant 100 divisions, a permis la précision des quantités injectées, chaque seringue étant réservée à l'emploi exclusif d'une seule hormone. A l'autopsie, il est procédé à la vérification de l'absorption des hormones injectées et à l'évaluation approximative des doses restantes.

4°) CONDITIONS D'ÉLEVAGE.

Au cours de chaque expérience les animaux traités et les témoins correspondants sont élevés ensemble dans la même animalerie et sont soumis à des conditions rigoureusement identiques de chaleur, d'éclairement et de nourriture.

La température de nos élevages est une température relativement constante de $+ 23^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ C}$ grâce à l'utilisation de thermostats convenables. L'éclairement est réalisé par la lumière du jour.

La nourriture fournie aux animaux est essentiellement composée de cubes d'aliment complet, de blé et d'avoine, qui sont donnés ainsi que l'eau *ad libitum* ; une ou deux fois par semaine quelques légumes, carottes et salades, sont joints à l'alimentation.

5°) PESÉES, SACRIFICE, PRÉLÈVEMENT DES ORGANES.

Tous les animaux sont pesés au début de l'expérimentation, soit avant la première injection hormonale, soit avant toute opération et en fin d'expérimentation, immédiatement après le sacrifice. Dans l'intervalle, un certain nombre de pesées, dont la fréquence est variable, ont été réalisées tout au long des traitements pour préciser l'évolution pondérale régulière de chaque individu (*).

Les souris sont sacrifiées à l'éther anesthésique. Après la pesée corporelle, trois mensurations corporelles sont déterminées : tête-tronc — de l'extrémité du museau à la naissance de la queue — ; queue — de la naissance de la queue à son extrémité — ; patte postérieure droite — de l'extrémité du 3^e orteil à la partie postérieure du talon ; ces mensurations évaluent classiquement la croissance staturale chez les rongeurs. En outre est mesurée la distance ano-génitale, du bord antérieur de l'anus à la base antérieure du pénis chez le mâle et au milieu de l'orifice vaginal chez la femelle.

L'état de développement des mamelons, de la glande mammaire et des organes génitaux externes est soigneusement apprécié.

Après autopsie certains organes, dont les glandes endocrines, sont prélevés, mesurés, pesés et fixés. Le foie, la rate, les testicules et les deux surrénales sont pesés sur une balance sensible au 1/10 de mg ; l'ensemble de l'appareil génital, la thyroïde, le pancréas et l'hypophyse sont aussi fixés pour une étude histologique éventuelle de contrôle.

6°) TECHNIQUES HISTOLOGIQUES.

a) *Fixation* : divers fixateurs ont été utilisés pour l'étude histologique de la surrénale. En général, une surrénale est fixée dans un fixateur classique tel le Zenker-formol.

(*) L'ensemble des résultats concernant l'évolution pondérale et staturale des animaux traités par les diverses hormones a fait l'objet d'un autre travail.

acide acétique, le Bouin ou le Helly, pour l'examen histologique ; la durée de fixation est de 24 heures pour le Zenker et le Helly, deux à trois jours pour le Bouin ; après fixation au Zenker et au Helly la surrénale est lavée à l'eau courante pendant 24 heures, puis conservée dans l'alcool à 70° si l'inclusion n'est pas immédiate. L'autre surrénale est fixée au formol à 10 % pour l'étude histochimique ; dans ce cas la durée de la fixation est de 18 à 24 heures ; le lavage à l'eau courante, qui est de deux heures, est pratiqué juste avant le coupage à congélation. Les autres organes sont fixés dans des fixateurs variés suivant l'examen projeté.

b) *Inclusion* : Une surrénale, ainsi que les autres organes subissent l'inclusion à la paraffine de la manière suivante : 24 heures dans l'alcool à 90° ; 24 heures dans l'alcool butylique usagé ; 24 heures dans l'alcool butylique pur ; ces trois temps sont réalisés à la température du laboratoire. Puis dans l'étuve à 58° : 24 heures dans un mélange à parties égales d'alcool butylique pur et de paraffine fondue et 24 heures dans un bain de paraffine pure. L'inclusion à la paraffine est faite le 6^e jour. Les surrénales sont débitées en série au microtome en coupes de 7 µ d'épaisseur, étalées à l'albumine, colorées et montées au baume.

Dans le cas de l'étude histochimique, les surrénales, après fixation au formol et lavage à l'eau courante, sont coupées en série au microtome à congélation en coupes de 20 µ, étalées à l'albumine, colorées et montées à la glycérine.

c) *Colorations* : Pour l'étude histologique banale de la surrénale, diverses colorations ont été utilisées, principalement l'hémalum-éosine ; des colorations spéciales ont été employées pour l'étude de la morphologie cellulaire de la médullo-surrénale (elles seront décrites dans le chapitre des rapports entre le cortex et la médullaire). Pour l'étude histochimique du cortex surrénal les principales techniques ont eu pour but de mettre en évidence les lipides soudanophiles par les soudans (soudan III, soudan IV) : coupes dans l'alcool à 70° pendant 10 minutes, puis dans une solution alcoolique de soudan à l'étuve à 58° pendant 10 minutes ; rinçage à l'alcool à 70°, montage à la glycérine ; les coupes sont lutées au baume du Canada. D'autres techniques histochimiques ont été encore employées pour rechercher la présence dans la surrénale, soit des composés aldéhydiques (coloration classique par le réactif de Schiff), soit le cholestérol (techniques classiques de Schultz, de la biréfringence et de la fluorescence).

7°) CALCULS STATISTIQUES.

Le calcul de l'erreur et de la validité des différences a été établi dans les diverses expérimentations selon les méthodes classiques suivantes :

a) Erreur (Ecart-type)

$$e = \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \quad \sigma = \sqrt{V} \quad V = \frac{\sum(x - m)^2}{N - 1}$$

V = Variance

N = nombre d'individus dans le groupe considéré

x = valeur trouvée pour un animal du groupe

m = moyenne des valeurs dans le lot considéré.

b) *Validité statistique des différences entre les moyennes.*

Elle est fournie par l'épreuve « t » de Fischer-Student. Les probabilités de signification sont exprimées par leur valeur relative d'après cette épreuve :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{S \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x}_i - m_1)^2 + \sum (x_2 - m_2)^2}{N_1 + N_2 - 2}}$$

S = covariance

m₁ et m₂ = moyennes du test dans deux groupes

N₁ + N₂ = nombre d'animaux dans chacun de ces groupes.

RÉSULTATS

Notre expérimentation a abordé des problèmes très divers dans l'étude de la physiologie de la zone X chez la souris ; parfois certains d'entre eux ont donné lieu à des recherches effectuées en même temps, bien qu'ils présentaient des buts très différents, ce qui justifierait un exposé chronologique de nos observations. Toutefois, en raison même des sujets et des résultats obtenus il est beaucoup plus logique de diviser les recherches en trois grands chapitres : variations physiologiques de la zone X ; action des hormones sur la zone X ; rapports médullo-surrénale-zone X.

PREMIERE PARTIE

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA ZONE X

A la suite des résultats contradictoires apportés souvent par les auteurs sur les problèmes précis de la physiologie de la zone X de la souris et aussi en raison de la non constance de ces résultats en fonction des groupes de souris utilisés, il est apparu qu'il existait probablement des variations physiologiques importantes dans le développement, la stimulation et la disparition de la zone X. Les facteurs de ces variations restant à être démontrés d'une manière précise, nous avons étudié les variations de la zone X au moment de son apparition chez les jeunes individus impubères, puis au moment de sa disparition chez la femelle dans diverses souches pour essayer de mettre en évidence des facteurs raciaux ; en outre il nous a paru intéressant de savoir si des variations familiales ou individuelles ne pourraient pas être retenues.

CHAPITRE PREMIER

APPARITION DE LA ZONE X CHEZ LES SOURIS IMPUBÈRES

I. — TECHNIQUES

De jeunes souris de souches Swiss, issues de mères fécondées au laboratoire au cours du mois de juin 1962, et appartenant à plusieurs portées nées et élevées en même temps pendant cette période, sont sacrifiées à 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12 et 15 jours après leur naissance. L'étude histologique de la surrénale est faite dans chaque sexe pour préciser la différenciation des premières cellules de la zone X dans le cortex surrénal.

II. — RESULTATS

Chez la souris *femelle* les premières cellules de la zone X se différencient au stade de 8 jours ; quelques groupes de cellules de zone X très éosinophiles apparaissent au contact de la médullaire, formant des amas localisés sans entourer complètement la médullaire. A 10 jours la zone X constitue une zone distincte dans le cortex surrénal ; elle n'occupe qu'une faible épaisseur du cortex, mais à ce stade elle envoie de nombreux prolongements cellulaires dans la médullaire qui présentent des signes histologiques d'assez bonne stimulation. A 15 jours la zone X est très nette chez la femelle, bien limitée avec la fasciculée ; elle forme un anneau éosinophile complet autour de la médullo-surrénale, qui s'étend seulement sur un cinquième de la largeur du cortex surrénal. Toutefois la zone X ne se différencie pas à l'âge de 8 jours chez toutes les femelles examinées ; chez certains individus les premières cellules apparaissent le 9^e jour ou entre le 9^e et le 10^e jour.

Chez la souris *mâle* la différenciation de la zone X est plus tardive ; en général il n'y a pas de groupes cellulaires éosinophiles caractéristiques avant 10 jours, bien que chez quelques individus nous ayons constaté des cellules de zone X à 8 jours. A 12 jours chez quelques individus apparaît une zone au contact de la médullaire, qui histologiquement n'est pas typiquement une zone X comme chez la femelle. Il faut attendre l'âge

de 15 jours pour distinguer des groupes cellulaires de zone X, encore qu'à ce stade la zone X ne soit pas continue et aussi large que chez la femelle. Dans les deux sexes, la médullaire est bien formée dès l'âge de 4 jours avec des cordons de cellules claires ; elle occupe une surface relativement importante par rapport à la surface totale de la surrénale.

III. — CONCLUSIONS

Ces résultats confirment ceux d'Howard (1930) pour qui la zone X est nettement caractérisée à partir du 14^e jour et aussi ceux de Waring (1935) pour qui les cellules de la zone X seraient identifiables plus précocement avant l'âge de 10 jours.

Ils apportent des précisions complémentaires : l'apparition de la zone X est plus précoce chez la femelle que chez le mâle ; dès le stade de 8 jours des groupes cellulaires de zone X se différencient chez la femelle, pas avant 10 à 12 jours chez le mâle. Dans les deux sexes les groupes cellulaires ne forment pas une zone X distincte qui entoure totalement la médullaire avant l'âge de 15 jours, sauf exception individuelle.

Il existe des variations individuelles pour la date d'apparition de la zone X, qui toutefois sont de très faible amplitude : les premières cellules se différencient entre 8 et 10 jours pour la femelle, entre 8 et 12 jours pour le mâle. Ces résultats soulèvent le problème de la cause de la première stimulation de la zone X. La formation des premières cellules de la zone X est-elle an hormonale ou s'effectue-t-elle sous l'action d'une stimulation hormonale ?

Un premier fait doit être retenu : les cellules de la zone X apparaissent seulement de 8 à 10 jours après la naissance, alors que les autres zones du cortex surrénal, glomérulée et fasciculée, ainsi que la médullo-surrénale sont bien formées dès l'âge de 4 jours. On peut admettre que la corticostimuline est sécrétée très tôt après la naissance et stimule dès l'âge de 4 jours la formation de la fasciculée dans laquelle on reconnaît déjà les spongiocytes. Si l'on admet l'hypothèse de Chester Jones (1949 b) selon laquelle le développement et la stimulation de la zone X chez la souris sont sous la dépendance exclusive de la gonadostimuline L H, il faut supposer que l'apparition de la zone X est due à une sécrétion de L H. Ceci nous paraît difficile à accepter si l'on considère l'état de l'appareil génital au stade où se différencient les premières cellules de la zone X. En effet, même au stade de 15 jours chez le mâle où la zone X est distincte, les testicules sont encore très petits (ils pèsent environ de 6 mg à 8 mg dans notre lot) et ne paraissent pas être le siège d'une stimulation importante au niveau de la glande interstitielle ; on sait que les cellules de Leydig deviennent fonctionnelles beaucoup plus tard, vers l'âge de 40 jours quand la puberté s'installe et que c'est à cette date que la zone X involue chez le mâle. Cependant on ne peut rejeter complètement l'hypothèse selon laquelle l'hypophyse néo-natale produirait de faibles quantités de L H, insuffisantes pour stimuler l'interstitielle du testicule mais suffisantes pour provoquer le développement de la zone X, la stimulation de la zone X chez le mâle impubère étant assurée par la prédominance de L H stimulatrice sur les androgènes testiculaires atrophiques. Diverses expérimentations ont montré que les stimulines hypophysaires pouvaient être sécrétées par l'hypophyse très tôt après la naissance et même dans les derniers jours de la gestation, ce qui confirmerait l'hypothèse précédente ; mais dans ces conditions on ne comprend pas pourquoi la zone X n'apparaît pas dès la naissance, en même temps que les zones glomérulée et fasciculée. Peut-être d'autres facteurs hormonaux interviennent-ils dans l'apparition de la zone X, qui ne sont pas d'origine hypophysaire. Un second fait a retenu notre attention chez nos jeunes souris : dès le stade de 10 jours, particulièrement chez la femelle, nous avons constaté la présence d'assez nombreux groupes cellulaires de zone X

au sein de la médullo-surrénale, dont les cellules très éosinophiles paraissent déjà fortement actives. D'autre part, dès l'âge de 4 jours, la médullo-surrénale est parfaitement constituée dans les deux sexes. Il semble donc exister des relations morphologiques entre la médullaire et la zone X dès l'âge de 10 jours ; l'intrication de groupes cellulaires appartenant à la zone X et à la médullaire, suggère que peut-être la médullo-surrénale pourrait intervenir dans la régulation de la zone X et pourrait être la cause directe de la différenciation des premiers groupes cellulaires de la zone X, puisque la médullaire apparaît bien avant la zone X et puisque les premiers groupes cellulaires de la zone X sont directement en contact avec les cellules de la médullaire. (Voir III^e partie).

CHAPITRE II

VARIATIONS RACIALES DANS L'INVOLUTION DE LA ZONE X

Si chez la souris mâle, le mécanisme de la disparition de la zone X à la puberté est maintenant bien connu (action des androgènes testiculaires), il n'en est pas de même chez la souris femelle. En effet, dans le sexe femelle, non seulement les facteurs responsables de la dégénérescence lipidique de la zone X qui apparaît chez la femelle adulte ou au cours de la première gestation n'ont pas été mis en évidence, mais encore les divers auteurs apportent des données contradictoires sur la date d'apparition et la durée de cette involution lipidique. Pour Howard (1927) et Deanesly (1928) qui ont bien décrit le phénomène, la dégénérescence vacuolaire de la zone X commence très tôt chez la femelle ; dès l'âge de 35 jours quelques vacuoles apparaissent au milieu de la zone X, puis elles se multiplient et envahissent toute la zone X en s'étendant vers les deux bords de la zone sans toutefois atteindre les cellules de la fasciculée ou de la médullaire ; à ce stade de la dégénérescence, la zone X, dont la largeur est inchangée, n'est formée pratiquement que de cellules vacuolaires ; les réactions histochimiques après fixation conservatrice des lipides montrent la présence de lipides soudanophiles dans toutes les cellules atteintes de dégénérescence lipidique, alors que les cellules intactes ne sont pas soudanophiles ; cette zone X vacuolisée persiste pendant un temps variable suivant les souris, sa largeur diminue progressivement et à la fin elle est remplacée par une bande de tissu conjonctif.

Cette involution lipidique se rencontre aussi au cours de la première gestation ; mais sa durée est, suivant les auteurs, très variable ; pour certains la zone X disparaît très vite dès le 4^e jour, pour d'autres seulement après le 9^e jour, alors que plusieurs auteurs signalent des zones X encore au 14^e jour de la gestation et même des groupes de cellules typiquement zone X après plusieurs gestations successives.

Les auteurs n'avaient pas vu les relations possibles entre ces variations inexplicables du développement de la zone X et les races de souris utilisées. Pourtant certaines observations auraient dû attirer l'attention sur ces variations raciales éventuelles de la zone X. En effet, dès 1941, Daughaday étudiant des femelles vierges dans les lignées C57 black et *dba*, notait que la zone X disparaissait complètement à l'âge de 100 jours dans la lignée C57 black, alors qu'elle persiste jusqu'à 200 jours dans la lignée *dba*.

D'autres auteurs avaient observé des variations de la quantité totale des lipides du cortex surrénal dans certaines souches, en particulier, C57 black, N, ce, A, C3H et dba (voir Grüneberg, 1952 ; Vicari, 1943 ; Vicari et Little, 1945).

Arnesen en 1945, étudiant deux lignées de souris, note des différences dans le contenu lipidique du cortex qui paraît être en rapport avec la sensibilité des lignées à la leucémie.

Blaisdell et coll. ont également remarqué en 1941 des variations du cortex surrénal en relation avec la sensibilité de la lignée au cancer mammaire chez la souris.

Ces faits nous ont amenés à rechercher s'il existait vraiment des différences raciales importantes dans l'involution de la zone X chez les femelles adultes vierges appartenant à dix lignées de souris.

I. — TECHNIQUES

Dix souches pures de souris ont été fournies par le Centre de Sélection des Animaux de Laboratoire du C.N.R.S. de Gif-sur-Yvette ; voici rapidement résumées leurs caractéristiques biologiques et leur origine.

1°) *Souche Swiss* : albinos, yeux roses, polyvalente. Faible pourcentage de tumeurs spontanées. Taux de fécondité assez élevé. Longévité de 18 à 20 mois. *Origine* : A. de Coulomb à Lausanne, entrete nu par Lynch et Webster au Rockefeller Institute de New-York ; depuis 1956 à Gif.

2°) *Souche C3H* : agouti, yeux noirs ; utilisée dans les recherches sur le cancer ; pas de tumeurs spontanées au laboratoire. Bonne reproduction. Longévité de 18 mois environ. *Origine* : venue de Rockland Farms ; entretenue depuis 1956 à Gif.

3°) *Souche LAB* : gris argent, yeux roses, polyvalente ; utilisée en bactériologie. Fécondité élevée. Longévité : au moins 16 mois. *Origine* : entretenue au Laboratory Animals Bureau ; depuis 1956 à Gif.

4°) *Souche R III* : albinos, yeux roses. Longévité : au moins 16 à 18 mois. Assez bonne reproduction. *Origine* : sélectionnée par Dobrovolskaïa Zavadskaïa ; présentait au début un pourcentage élevé de tumeurs mammaires spontanées ; depuis 1950 elle ne présente plus de tumeurs. A Gif depuis 1956, fournie par M. Kobozeff.

5°) *Souche C57 Brown* : chocolat, yeux noirs. Faible pourcentage de tumeurs spontanées. Longévité de 18 mois environ. Bonne reproduction. *Origine* : mutation de la souche C57 Black créée par Little en 1921 d'un couple hétérozygote ; les lignées Black et Brown ont été séparées en première génération. Formule génotypique : *aabb*. Reçues de Rockland Farms, N-Y, venant du Memorial Hospital, N-Y.

6°) *Souche C57 Leaden* : beige, yeux noirs. Faible pourcentage de tumeurs spontanées. Longévité de 18 mois environ. Bonne reproduction. *Origine* : souche créée par Murray en 1933 d'une mutation leaden survenue à la 20^e génération de la souche C57 Br ; formule génotypique : *ln ln bb aa*.

7°) *Souche RAP* : albinos, yeux roses. Longévité moyenne de 18 mois. Faible pourcentage de tumeurs mammaires spontanées. Fécondité élevée. *Origine* : provient d'un croisement de souris albinos reproduites au début en consanguinité étroite et ensuite en colonie fermée. Obtenues de Rockland Farms, New City, N-Y.

8°) *Souche Af/A* : albinos, yeux roses, sans facteur lacté. Longévité de 18 mois

environ. Reproduction médiocre. *Origine* : Netherlands Cancer Institute d'Amsterdam. Provient d'une portée de souche A avec facteur lacté, prélevée par césarienne et donnée en nourrice à une femelle de souche C57 Black.

9°) *Souche CF1* (Carworth Farms n° 1) : albinos, yeux roses. Quelques tumeurs spontanées. Longévité de 18 mois. Fécondité élevée. *Origine* : provient d'une souche hétérozygote, utilisée pour les premiers travaux sur le pneumocoque ; accouplée frère-sœur depuis de nombreuses générations ; à présent homozygote ; obtenue de Carworth Farms, New City, N-Y.

10°) *Souche CFW* (Carworth Farms Webster) : albinos, yeux roses ; taux moyen de tumeurs spontanées. Longévité de 18 mois environ. *Origine* : provient d'un stock du Dr Webster au Rockefeller Institut, qui venait de la souche Swiss importée de Lausanne et sélectionnée sur la sensibilité aux virus neurotropes, de l'influenza, de la poliomyélite et de l'encéphalite. Obtenue par Carworth Farms, New City, N-Y.

— Ces diverses souris, toutes de sexe femelle, sont nées à Gif d'avril à août 1957 ; elles ont été livrées les 16, 23 et 30 octobre 1957 au laboratoire (Laboratoire de Physiologie Générale de la Sorbonne), où elles ont été gardées en captivité à l'animalerie jusqu'à leur sacrifice, dans les mêmes conditions d'éclairément, de température constante ($23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) et de nourriture. Elles ont été sacrifiées à l'âge adulte (168 à 180 jours) du 21 octobre 1957 au 3 février 1958 (voir tableau 1).

Chaque souche comprend 10 à 15 individus. Après pesée, une surrénale est fixée au Zenker pour l'examen histologique courant, l'autre fixée au formol à 10 % est coupée à congélation pour l'étude histochimique des lipides. Les autres glandes endocrines ont été l'objet de recherches parallèles ; en particulier les variations raciales de l'activité thyroïdienne de ces diverses souches ont été publiées par ailleurs (voir Brunhes, Carteret et Delost, 1961 ; Brunhes, 1961).

TABLEAU 1

LIGNÉE	DATE DE NAISSANCE	DATE DE SACRIFICE	AGE (en jours)
R III	25-4-57 au 6-5-57	21 et 22-10-57	169 à 179
C 3 H	24-4-57 au 9-5-57	21 et 28-10-57	172 à 180
LAB	2 et 9-5-57	22 et 28-10-57	172 à 173
Sw	3 au 19-5-57	22-10-57 au 4-11-57	169 à 172
RAP	17-6-57	2 et 3-12-57	168 et 169
C 57 Br	12-7-57	6-1-58	178
C 57 L	13 au 23-7-57	7 au 14-1-58	174 à 178
Af/A	19 au 24-7-57	13-1-58	173 à 178
CF 1	25-7-57	14-1-58	173
CF W	12 et 19-8-57	3-2-58	168 et 175

II. — RESULTATS

a) Variations raciales pondérales de la surrénale.

Les résultats concernant l'étude pondérale de la surrénale dans ces diverses souches ayant été donnés dans une précédente publication (Delost et Chirvan-Nia, 1958 b), nous indiquerons simplement ici les conclusions de ce travail avec les tableaux correspondants (tableaux 2 et 3).

Il existe d'importantes variations entre les lignées en ce qui concerne le *poids absolu* des deux surrénales et de chacune des surrénales. Certaines lignées ont des surrénales petites : C57 Leaden, Af/A, C57 Br ; d'autres ont des surrénales très grosses : C3H, Sw, LAB, RAP. A un poids corporel très élevé ne correspond pas forcément une surrénale plus lourde. L'histogramme des fréquences établi pour le poids surrénalien relatif montre une distribution bimodale et une répartition en deux groupes (tableau 3) statistiquement significative ($t = 7,07$, $p < 0,001$ entre les 2 moyennes).

TABLEAU 2

Poids surrénaliens absolus et poids surrénalien relatif dans les diverses lignées de souris.

LIGNÉE	RANG	POIDS ABSOLU DES 2 SURRÉNALES (mg)	POIDS ABSOLU (mg)		POIDS SURRÉNALIEN RELATIF (*)
			Sur. Gauche	Sur. Droite	
C 3 H	1	11,30 $\pm$ 1,30	6,24 $\pm$ 0,71	5,06 $\pm$ 0,70	4,35 $\pm$ 0,57
Sw	2	9,29 $\pm$ 0,36	4,93 $\pm$ 0,22	4,36 $\pm$ 0,17	3,10 $\pm$ 0,10
RAP	3	8,73 $\pm$ 0,41	4,46 $\pm$ 0,22	4,27 $\pm$ 0,22	2,46 $\pm$ 0,13
LAB	4	8,72 $\pm$ 0,27	4,78 $\pm$ 0,10	3,94 $\pm$ 0,28	3,09 $\pm$ 0,12
CF W	5	8,03 $\pm$ 0,55	4,03 $\pm$ 0,28	4,00 $\pm$ 0,28	3,14 $\pm$ 0,23
CF 1	6	7,56 $\pm$ 0,27	3,81 $\pm$ 0,11	3,75 $\pm$ 0,19	2,61 $\pm$ 0,11
R III	7	7,09 $\pm$ 0,18	3,59 $\pm$ 0,10	3,50 $\pm$ 0,11	3,38 $\pm$ 0,07
C 57 Br	8	5,54 $\pm$ 0,50	2,90 $\pm$ 0,23	2,65 $\pm$ 0,29	2,12 $\pm$ 0,14
C 57 L	9	5,33 $\pm$ 0,37	2,69 $\pm$ 0,16	2,64 $\pm$ 0,30	1,63 $\pm$ 0,12
Af/A	10	4,91 $\pm$ 0,27	2,66 $\pm$ 0,15	2,25 $\pm$ 0,14	1,82 $\pm$ 0,08

(*) Poids des 2 surrénales exprimé en 10.000^e du poids du corps.

TABLEAU 3

Division des souris en 2 groupes pour le poids surrénalien relatif.

GROUPES	MOYENNE DU POIDS SURRÉNALIEN RELATIF	LIMITES DE SIGNIFICATION	LIGNÉES
1 ^{er} groupe	1,82 $\pm$ 0,05	1,30 — 2,34	C 57 Leaden, Af/A, C 57 Br.
2 ^e groupe	3,14 $\pm$ 0,09	1,88 — 4,40	RAP, CF 1, LAB, Sw, CF W, R III, C 3 H.

b) Variations raciales de la zone X.

Dans chaque lignée nous avons évalué le pourcentage de souris qui ont encore une zone X, la largeur de la zone X résiduelle et l'importance des processus de dégénérescence de la zone X (tableau 4). On voit que la persistance de la zone X à l'âge de 170 jours et l'atteinte vacuolaire des cellules de la zone X varient en fonction des lignées.

TABEAU 4

Etat de la zone X dans les diverses lignées.

LIGNÉES	POIDS DU CORPS (g)	POIDS ABSOLU DES 2 SURRÉNALES (mg)	Pourcentage de souris ayant une zone X (*)	LARGEUR DE LA ZONE X (μ) (*)	Pourcentage de zones X atteintes par la vacuolisa- tion
C 3 H. . .	26,14 $\pm$ 0,61	11,30 $\pm$ 1,30	100	224 $\pm$ 42,8	80
CF W. . .	25,72 $\pm$ 1,00	8,03 $\pm$ 0,55	100	190 $\pm$ 21,0	90
Sw	29,51 $\pm$ 0,76	9,29 $\pm$ 0,36	100	130 $\pm$ 21,3	20
C 57 Br . .	26,72 $\pm$ 0,31	5,54 $\pm$ 0,50	100	129 $\pm$ 22,3	12,5
CF 1 . . .	29,15 $\pm$ 1,10	7,56 $\pm$ 0,27	75	108 $\pm$ 32,2	50
C 57 L. . .	33,17 $\pm$ 2,50	5,33 $\pm$ 0,37	70	67 $\pm$ 28,1	0
RAP . . .	35,68 $\pm$ 0,93	8,73 $\pm$ 0,41	60	101 $\pm$ 26,2	83
LAB . . .	28,16 $\pm$ 1,10	8,72 $\pm$ 0,27	60	85 $\pm$ 0,10	0
Af/A . . .	26,81 $\pm$ 0,79	4,91 $\pm$ 0,27	40	83 $\pm$ 8,5	100
R III . .	20,99 $\pm$ 0,53	7,09 $\pm$ 0,18	37	39 $\pm$ 14,6	0

(*) Dans ces calculs sont comprises aussi bien les zones X en dégénérescence que les zones X intactes.

1) La présence ou l'absence de la zone X est variable suivant les lignées. Celles-ci peuvent être divisées en trois groupes : un premier groupe dans lequel toutes les surrénales ont encore une zone X relativement bien développée : C3H, CF W, Sw, C57 Br ; un deuxième groupe dans lequel 60 à 75 % des individus ont une zone X : CF 1, C57 Leaden, RAP, LAB ; un troisième groupe dont seulement 40 % des animaux ont une zone X : Af/A et R III. On voit donc que chez un certain nombre de souris la zone X a complètement disparu à l'âge de 170 jours, alors que chez d'autres la zone X est encore présente à cet âge ; ces variations sont nettement en rapport avec les lignées.

2) Dans les lignées qui ont une zone X, la largeur de la zone X non seulement varie beaucoup d'une lignée à l'autre, ainsi dans la lignée C3H la largeur moyenne de la zone X est de 224 μ alors qu'elle n'est que de 39 μ dans la lignée R III, mais aussi dans chaque lignée : à titre d'exemple la zone X mesure de 102 μ à 340 μ dans la lignée C3H, de 42 à 212 μ dans la lignée Sw, de 20 à 250 μ dans la lignée CF 1 (signalons que la largeur de la zone X au maximum de son développement chez la jeune souris vierge atteint environ 350 à 450 μ). D'une manière générale la largeur moyenne de la zone X dans une

lignée est d'autant plus faible que le pourcentage de souris ayant une zone X est plus petit dans cette lignée. Mais si l'on considère uniquement les 4 premières lignées du tableau 4, chez lesquelles 100 % des individus ont une zone X, on voit que la largeur de la zone X est très variable d'une lignée à l'autre. D'autre part, dans les lignées R III, LAB et C57 Leaden, on peut admettre que l'involution de la zone X est pratiquement terminée à l'âge de 170 jours.

3) L'état histologique et histochimique de la zone X est très différent suivant les lignées, toutefois un point leur est commun : presque toutes les zones X sont le siège d'une involution plus ou moins avancée, bien que très souvent de nombreuses cellules soient encore très actives, particulièrement au contact de la médullaire. On rencontre les divers modes de dégénérescence de la zone X tels qu'ils ont été décrits chez la souris femelle par Howard (1927), Deanesly (1928) et Tamura (1926) : vacuolisation lipidique, hyperémie et dilacération de la zone par les capillaires, processus conjonctif envahissant terminal ; dans tous les cas nous avons constaté un liseré conjonctif très net, qui se forme entre la fasciculée et la zone X dès le début de l'involution de la zone X. Le processus de dégénérescence est plus ou moins avancé suivant les lignées ; ainsi la dégénérescence est très poussée dans les lignées C57 Lead, LAB et R III, dans lesquelles la zone X est remplacée par la zone conjonctive terminale ; chez les autres la vacuolisation graduelle de la zone X est plus ou moins importante suivant les lignées : elle touche de 80 à 100 % des zones X dans les lignées C3H, CF W, RAP et Af/A ; 12,5 à 50 % dans les lignées C57 Br, Sw et CF 1 ; ceci signifie que le processus d'involution lipidique apparaît plus tardivement ou dure plus longtemps dans certaines lignées comme Sw et C57 Br. En effet, nous avons remarqué, en ce qui concerne la lignée Swiss, utilisée régulièrement par la suite dans nos expériences, que la vacuolisation lipidique apparaît dès l'âge de 30 à 35 jours chez certaines femelles de cette lignée ; ainsi dans la lignée Swiss, l'involution lipidique de la zone X serait très lente, avant d'aboutir à la disparition complète de la zone.

4) Il serait nécessaire d'établir dans chaque lignée la date d'apparition de l'involution lipidique de la zone X et la durée totale du processus. Cette longue étude comparative ne ferait, à notre avis, que confirmer les variations raciales que nous avons mises en évidence pour l'involution de la zone X à l'âge de 170 jours. De toute manière le processus d'involution lipidique de la zone X est un phénomène qui peut être plus ou moins lent dans les lignées : ainsi dans un lot de 10 femelles vierges de lignée RAP sacrifiées entre 106 et 120 jours, nous avons constaté que 60 % des individus avaient une zone X fortement involuée et que dans 50 % des zones X la dégénérescence vacuolaire était fortement avancée. Ceci confirme nos résultats précédents pour cette lignée pour laquelle à 170 jours 40 % des surrénales n'avaient plus de zone X.

5) Il ne semble pas y avoir de relation nette entre la précocité de la disparition de la zone X et le poids absolu ou relatif des surrénales ; toutefois, à l'exception de la lignée R III, les surrénales dépourvues de zone X sont moins lourdes que les autres, phénomène que nous discuterons dans le prochain chapitre.

III. — CONCLUSIONS

Howard (1927), qui avait étudié la zone X très minutieusement, avait constaté que la vacuolisation spontanée de la zone X débutait chez la femelle vierge entre 35 à 40 jours, qu'elle pouvait se poursuivre jusqu'à l'âge de 200 jours chez certains individus alors que chez d'autres les surrénales étaient déjà dépourvues de zone X dès l'âge de 80 jours. Ces variations pouvaient être mises sur le compte de facteurs divers, tels des

facteurs raciaux, familiaux ou individuels. Cet auteur avait remarqué en effet que la zone X occupait une largeur beaucoup plus importante dans la lignée Danforth (55,2 %) que dans la lignée DbA (15 %).

Nous avons choisi l'âge de 168 à 180 jours pour évaluer l'involution de la zone X de la souris femelle vierge, en raison des expériences d'Howard qui avait montré que l'âge limite de la zone X était environ de 200 jours.

Nos observations, effectuées sur 10 lignées pures, démontrent que, chez la souris femelle adulte vierge, la zone X disparaît plus ou moins rapidement dans les lignées étudiées. Il existe donc des différences raciales très importantes en ce qui concerne la durée de l'involution vacuolaire spontanée de la zone X.

Notons que Daughaday (1941) avait remarqué que la zone X disparaissait en totalité dès l'âge de 100 jours dans la lignée C57 Black. Or dans la souche C57 Brown, qui est issue d'une mutation de la souche C57 Black, nous avons vu que la zone X était encore relativement bien développée chez toutes les souris âgées de 178 jours ; les variations raciales de l'involution de la zone X peuvent donc toucher des lignées très voisines par leur patrimoine génétique.

Nos résultats ont été confirmés par des observations effectuées parallèlement par Sakiz (1958 b) sur l'état de la zone X chez les souris mâles et femelles âgées de 34, 50, 70 et 90 jours, appartenant à sept souches pures : RFM, AKIR, Swiss, CF 1, C3H He/A, CF W, RAP ; certaines de ces souches, Swiss, CF 1, CF W et RAP, ayant été utilisées dans nos recherches. Pour cet auteur, il n'y a plus aucune trace de zone X dans toutes les lignées à l'âge de 34 jours chez le mâle ; chez la femelle, on trouve dès l'âge de 70 jours des signes de dégénérescence lipidique dans 5 souches sur les 7 étudiées ; l'involution est très marquée à 90 jours dans certaines souches ; ainsi à cet âge la zone X a complètement disparu dans la souche RAP ; par contre les deux souches Swiss et C3H He/A ont une zone X intacte à 70 jours et même à 90 jours. Ceci est en accord pour la souche Swiss avec nos conclusions, puisque dans cette souche nous avons montré que l'involution de la zone X était très lente, 100 % des souris ayant encore une zone X à 170 jours. Toutefois, en ce qui concerne la souche RAP, il ne semble pas que la disparition de la zone X soit totale à l'âge de 90 jours, puisque nous avons constaté la présence de cette zone à 168 jours chez 60 % des individus avec une largeur moyenne de 101 μ et bien que la vacuolisation soit à ce stade très importante.

Il existe donc d'une manière indéniable des variations raciales dans le processus de dégénérescence vacuolaire spontanée qui produit l'involution normale de la zone X chez la souris femelle adulte vierge. Si ce processus débute approximativement à la même date dans toutes les lignées examinées, entre 35 et 40 jours, il se poursuit pendant une durée variable et se termine à un âge variable suivant les souches, bien que l'âge de 200 jours établi par Howard (1927) puisse être effectivement accepté comme un âge limite pour la zone X de la femelle vierge. Dans certaines souches, l'involution de la zone X est plus rapide : R III, Af/A, LAB, RAP, dans d'autres elle paraît nettement plus lente et d'apparition tardive : C3H, C3H He/A, Swiss, CF W, C57 Br ; dans la souche C3H la largeur de la zone X est la plus importante à 170 jours, mais dans les souches Swiss et C57 Br, l'apparition de la vacuolisation est plus tardive. C'est pour cette raison que nous avons choisi la souche Swiss dans la suite de nos expériences, mais aussi pour le taux de fécondité élevé de cette souche.

Toutefois, les variations raciales constatées dans le développement de la zone X ne peuvent probablement pas expliquer en totalité les variations morphologiques de cette zone. Nous avons fait remarquer (1958 c) que dans chaque lignée, la date approximative du début de l'involution de la zone X et celle de sa disparition totale ne pouvaient être établies que statistiquement sur un très grand nombre d'individus. C'est donc qu'il existe

peut-être des variations d'ordre familial ou individuel. Nos résultats et ceux apportés par Sakiz (1958 b) sur la souche RAP vont dans ce sens. Nous-même nous avons souvent constaté, dans notre étude générale sur la zone X, que dans une même lignée, chez des souris de même âge, parfois issues de la même portée, la zone X peut être soit large, soit complètement absente. D'autre part de nombreuses variations individuelles peuvent être admises si l'on estime que l'état de développement de la zone X dépend, avant tout, des facteurs hormonaux qui règlent sa stimulation ou son involution, facteurs qui sont éminemment variables chez chaque individu.

CHAPITRE III

VARIATIONS FAMILIALES ET INDIVIDUELLES DU VOLUME DE LA ZONE X

Il est évident, d'après nos observations précédentes, qu'il existe des variations raciales, familiales et individuelles dans le phénomène de dégénérescence lipidique qui provoque l'involution de la zone X chez la femelle adulte vierge. Mais il était intéressant de savoir si des variations familiales et individuelles intervenaient au moment où la zone X atteint son plein développement, c'est-à-dire entre 35 et 40 jours. Pour mettre en évidence ces variations éventuelles, il était nécessaire d'avoir une technique d'évaluation du développement de la zone X autre que la largeur de la zone ou son pourcentage relatif de surface par rapport au cortex surrénal. Seule l'évaluation des volumes de la zone X, malgré les longues techniques qu'elle entraîne, pouvait fournir des résultats précis. Aucun auteur n'avait jusqu'à maintenant donné des renseignements précis sur le volume de la zone X. (Voir III^e partie).

I. — TECHNIQUES

a) *Animaux.*

100 souris femelles de souche Swiss de même âge et de même poids sont fécondées sur une période de 4 jours, le mâle étant mis avec 3 femelles pendant 12 heures. Les femelles fécondées sont isolées séparément dans une cage, les descendants restant avec leur mère dans la même cage jusqu'à l'âge du sacrifice, sans séparation des sexes. Les animaux de cette expérimentation sont nés entre le 5 et le 7 juin 1961 ; ils ont tous été sacrifiés à l'âge de 35 jours, date à laquelle la zone X est bien développée et alors que les premières vacuoles apparaissent dans la zone. Ce travail a porté sur 7 familles (n^{os} 922, 926, 928, 929, 931, 932 et 934) ; chaque animal est marqué et numéroté dans chaque famille ; le nombre des descendants est de 67 : 34 mâles et 33 femelles.

b) *Calcul du volume des zones du cortex surrénal.*

A l'aide d'une chambre claire montée sur le microscope, les coupes en série de chaque surrénale sont dessinées sur un papier dont la densité est connue. Sur chaque

coupe de surrénale sont dessinées les diverses zones du cortex, glomérulée plus fasciculée, zone X, ainsi que la médullaire. Ensuite toutes les coupes d'une surrénale sont découpées puis pesées. Sur la même rame de papier on projette 10 carrés de 1 mm² qui sont pesés ; on obtient ainsi le poids d'un carré de 1 mm². Par ce procédé on obtient la surface totale des coupes d'une surrénale ; en multipliant cette surface totale par l'épaisseur des coupes histologiques, c'est-à-dire 8 μ , on établit le volume d'une surrénale qui est exprimé en mm³. Nous avons ainsi calculé le volume total de la surrénale et le volume des diverses zones du cortex surrénal et de la médullaire pour chaque animal dans chaque famille ; les moyennes de ces volumes sont données avec écart-type. Comparativement nous avons étudié les variations familiales et individuelles des poids surrénaux.

II. — RESULTATS

Les résultats concernant les poids surrénaux et les volumes de la surrénale totale et des zones glomérulée - fasciculée ayant fait l'objet d'une publication antérieure (1962), nous les résumerons ici très brièvement :

a) POIDS SURRÉNALIENS.

— Le poids surrénal absolu présente un dimorphisme sexuel. Il est toujours plus faible chez les mâles, mais cette différence n'est statistiquement significative que dans 3 familles.

— Les variations familiales pour les poids surrénaux ne sont pas très importantes. Pratiquement les poids surrénaux absolu et relatif sont les mêmes dans les 7 familles. Une seule famille est différente des autres dans chaque sexe, la famille 928 chez les mâles, la famille 934 chez les femelles. Le calcul des probabilités entre les moyennes et la répartition statistique individuelle globale montre que le poids surrénal absolu et le poids surrénal relatif sont bien statistiquement différents pour ces deux familles.

b) VOLUME TOTAL DE LA SURRÉNALE.

L'étude statistique des moyennes du volume total de la surrénale entre les familles établit caractéristiquement l'existence de 3 groupes, à fort, faible et moyen volumes surrénaux et ceci dans les deux sexes.

Si l'on compare les résultats obtenus chez les mâles et chez les femelles, on constate que dans les deux sexes les animaux ayant un fort volume surrénal appartiennent aux mêmes familles ; il en est de même pour les animaux qui ont un faible et un moyen volume surrénal. Ainsi la comparaison de famille à famille met en évidence des différences importantes en ce qui concerne le volume total de la surrénale. Toutefois, la répartition statistique individuelle globale montre que, dans les deux sexes, une seule famille est statistiquement différente des autres.

c) VOLUME DU CORTÈX SURRÉNAL : GLOMÉRULÉE + FASCICULÉE.

Le volume cortical glomérulée + fasciculée subit des variations familiales parallèles à celles du volume surrénal total. Les familles peuvent être rangées comme précédemment en trois groupes à volume élevé, volume moyen et volume faible, qui comprennent chacun les mêmes familles que les groupes correspondants établis pour le volume total de la surrénale. Les différences statistiquement significatives qui existent de famille à famille, ne se retrouvent plus si l'on considère l'ensemble des individus, à l'exception d'une famille qui est significativement exclue.

TABLEAU 5

Valeurs individuelles dans chaque famille et moyennes familiales du volume de la zone X exprimé en mm³ chez les souris de sexe femelle, souche Swiss, âgées de 35 jours.

N° DE LA FAMILLE	VOLUME DE LA ZONE X (mm³)								Moyenne familiale
	N° de l'animal								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
922.....	0,284	0,195	0,223	0,302	0,315	0,344	0,340	0,226	0,254 ± 0,022
926.....	0,328	0,267	0,237	0,230	0,225				0,257 ± 0,019
928.....	0,250	0,306	0,399	0,273					0,307 ± 0,033
929.....	0,301	0,293	0,421	0,379	0,407	0,527	0,357		0,384 ± 0,030
931.....	0,235	0,347	0,410	0,484					0,369 ± 0,053
932.....	0,410	0,304	0,318	0,226					0,315 ± 0,038
934.....	0,334	0,367	0,406						0,369 ± 0,021

d) LE VOLUME DE LA ZONE X.

Nous donnons dans le tableau 5 les volumes individuels de la zone X dans chaque famille et dans le tableau 7 les probabilités des significations des différences pour les moyennes du volume de la zone X entre les familles. Ces résultats ne concernent que les souris de sexe femelle, puisque les mâles sont dépourvus de zone X à 35 jours dans la souche Swiss. On voit donc que du moins dans la souche Swiss, la zone X est éphémère chez le mâle ; en effet, les premières cellules de cette zone se différencient vers l'âge de 12 à 15 jours et à l'âge de 35 jours la zone X a complètement disparu chez tous les individus.

α) *Variations individuelles.*

On voit, d'après les valeurs fournies par le tableau 5 que le volume de la zone X peut varier dans des limites très larges à l'âge de 35 jours, date du plein développement de la zone chez la femelle. En effet, les valeurs extrêmes trouvées sont respectivement de 0,195 mm³ et de 0,527 mm³, alors que dans tous les cas les cellules de la zone X présentent les signes histologiques d'une forte stimulation. Les rapports entre le développement de la zone X, le volume des zones glomérulée + fasciculée et le volume de la médullo-surrénale seront envisagés dans la III^e partie. Il existe donc, à l'intérieur de chaque famille, des variations individuelles relativement importantes pour le volume de la zone X. Les limites extrêmes sont les suivantes dans les familles respectives : famille 922 : de 0,195 mm³ à 0,344 mm³ ; famille 926 : de 0,225 mm³ à 0,328 mm³ ; famille 928 : de 0,250 mm³ à 0,399 mm³ ; famille 929 : de 0,293 mm³ à 0,527 mm³ ; famille 931 : de 0,235 mm³ à 0,484 mm³ ; famille 932 : de 0,226 mm³ à 0,410 mm³ ; famille 934 : de 0,334 mm³ à 0,406 mm³. Ces variations individuelles ne peuvent être expliquées ni par les variations du poids corporel ni par les variations des poids surrénaliens (voir tableau 6).

TABLEAU 6

Moyennes du volume de la zone X, du poids du corps, du poids surrénalien absolu et du poids surrénalien relatif dans les différentes familles pour les souris femelles de souche Swiss.

N° DE LA FAMILLE	VOLUME DE LA ZONE X (mm ³)	POIDS DU CORPS (g)	POIDS SURRENALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRENALIEN RELATIF (*)
922.....	0,254 $\pm$ 0,022	18,45 $\pm$ 0,61	4,9 $\pm$ 0,3	2,66 $\pm$ 0,15
926.....	0,257 $\pm$ 0,019	17,30 $\pm$ 0,55	4,3 $\pm$ 0,4	2,54 $\pm$ 0,28
928.....	0,307 $\pm$ 0,033	20,60 $\pm$ 0,35	5,1 $\pm$ 0,3	2,47 $\pm$ 0,13
929.....	0,384 $\pm$ 0,030	16,80 $\pm$ 0,80	4,7 $\pm$ 0,2	2,79 $\pm$ 0,16
931.....	0,369 $\pm$ 0,053	16,87 $\pm$ 0,40	4,8 $\pm$ 0,2	2,85 $\pm$ 0,17
932.....	0,315 $\pm$ 0,038	17,50 $\pm$ 1,37	4,4 $\pm$ 0,1	2,48 $\pm$ 0,22
934.....	0,369 $\pm$ 0,021	19,50 $\pm$ 0,40	6,6 $\pm$ 0,4	3,38 $\pm$ 0,19
(*) Exprimé en 10 000 ^e du poids du corps.				

TABLEAU 7

Différences en pourcentage et probabilités des significations pour les variations du volume de la zone X entre les familles.

FAMILLES	DIFFÉRENCES	FAMILLES	DIFFÉRENCES
922 932	22 % t = 1,206 0,2 < p < 0,3	926 931	43 % t = 2,190 0,05 < p < 0,1
922 926	1 % t = 0,094 p > 0,9	926 929	49 % t = 3,210 0,001 < p < 0,01
922 931	45 % t = 2,406 0,02 < p < 0,05	926 934	43 % t = 3,778 0,001 < p < 0,01
922 929	51 % t = 3,524 0,001 < p < 0,01	926 928	19 % t = 1,387 0,2 < p < 0,3
922 934	45 % t = 2,928 0,01 < p < 0,02	931 929	4 % t = 0,268 0,7 < p < 0,8
922 928	20 % t = 1,359 0,2 < p < 0,3	931 934	0 % t = 0 p > 0,9
932 926	21 % t = 1,698 0,1 < p < 0,2	931 928	20 % t = 0,998 0,3 < p < 0,4
932 931	18 % t = 0,733 0,5 < p < 0,6	929 934	4 % t = 0,304 0,7 < p < 0,8
932 929	23 % t = 1,229 0,2 < p < 0,3	929 928	25 % t = 1,628 0,1 < p < 0,2
932 934	18 % t = 2,147 0,1 < p < 0,2	934 928	20 % t = 1,459 0,2 < p < 0,3
932 928	1 % t = 0,080 p > 0,9		

β) *Variations familiales.*

Si l'on considère les valeurs moyennes du volume de la zone X de chaque famille, on constate des variations relativement importantes, les valeurs extrêmes allant de 0,254 mm³ dans la famille 922 à 0,384 mm³ dans la famille 929. Ces différences extrêmes entre les familles sont inférieures aux différences extrêmes individuelles (0,195 mm³ à 0,527 mm³). Les familles peuvent être rangées en trois groupes en fonction du volume de la zone X : 1^{er} groupe à zone X peu volumineuse (familles 922 et 926), 2^e groupe à zone X moyenne (familles 928 et 932), 3^e groupe à zone X très volumineuse (familles 931, 929 et 934). La comparaison statistique de famille à famille montre que les différences pour les moyennes du volume de la zone X ne sont significatives qu'entre le 1^{er} groupe (familles 922 et 926 - zone X à volume faible) et le 3^e groupe (familles 931, 929 et 934 - zone X à volume élevé) ; les différences constatées entre deux familles peuvent atteindre 51 % ; quand elles sont significatives elles varient de 43 % à 51 % (voir tableau 7).

Ces variations familiales du volume de la zone X ne paraissent pas avoir de rapports précis avec les variations du poids corporel des animaux ni avec les variations des poids surrénaliens. En effet, si l'on prend par exemple la famille 929, qui possède le volume le plus élevé pour la zone X (0,384 mm³), on voit qu'il lui correspond un poids surrénalien absolu moyen (4,7 mg) et un poids corporel faible (16,80 g). De même, dans la famille 922 où le volume de la zone X est le plus faible (0,254 mm³), le poids surrénalien absolu est relativement élevé (4,9 mg), ainsi que le poids du corps (18,45 g). Donc on peut considérer que le volume de la zone X n'est pas directement proportionnel au poids de la surrénale ni au poids du corps.

III. — CONCLUSIONS

Le volume de la zone X, qui est le meilleur élément d'évaluation du développement de cette zone, présente des *variations individuelles* très larges, chez des souris de même souche (Swiss), de même âge (35 jours) et de poids corporel équivalent (16,80 g à 20,60 g). Ces variations individuelles sont très nettes au sein de chaque famille ; elles n'ont pas de rapports précis avec le poids corporel des individus et les poids surrénaliens ; leurs causes sont probablement d'ordre hormonal, directement liées aux facteurs de stimulation et d'inhibition de la zone X et qui varient d'un individu à l'autre.

Le volume de la zone X peut présenter aussi d'importantes *variations familiales*, qui sont statistiquement significatives lorsque l'on compare deux familles entre elles ; dans certains cas elles peuvent atteindre 50 %, mais ces différences ne sont pas valables pour toutes les familles comparées. Certaines familles ont des volumes identiques, d'autres ont des volumes très différents. Ces différences familiales constatées pour le volume de la zone X de famille à famille disparaissent lorsque l'on compare dans un même ensemble tous les individus appartenant à plusieurs familles ; dans ce cas la répartition générale des individus de toutes les familles est comparable à la répartition individuelle au sein de chaque famille, car l'on n'obtient pas un groupement caractéristique de tous les individus d'une même famille. L'origine de ces variations familiales du volume de la zone X nous paraît difficile à établir si l'on ne veut tenir compte que des facteurs hormonaux qui interviennent dans le développement de la zone X.

CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA PREMIÈRE PARTIE

De l'ensemble de ces recherches consacrées à l'étude des variations physiologiques de la zone X on peut retenir les faits essentiels suivants :

1) Bien que les premières cellules de la zone X apparaissent dès l'âge de 8 jours chez la jeune souris femelle et plus tard, vers 11 à 12 jours chez le mâle, la zone X ne forme une zone nettement distincte et limitée qu'à partir de l'âge de 15 jours. Les facteurs responsables du développement de la zone X ne sont pas connus et il est peu vraisemblable que L H joue un rôle important dans l'apparition de la zone X, puisque la sécrétion de cette gonadostimuline est probablement encore très faible à cet âge.

2) La zone X est éphémère chez le mâle impubère ; elle apparaît vers l'âge de 15 jours et son involution est complète à l'âge de 35 jours ; chez le mâle le développement de la zone X reste toujours inférieur à celui qu'il atteint chez la femelle vierge.

3) La dégénérescence lipidique vacuolaire qui produit spontanément l'involution de la zone X chez la femelle vierge débute vers l'âge de 35 à 40 jours. Il est donc nécessaire, si l'on veut expérimenter sur une zone X en plein développement et éliminer la possibilité des phénomènes de vacuolisation spontanée, de travailler sur des souris femelles vierges entre les âges de 15 à 40 jours.

4) La durée de l'involution lipidique de la zone X de la souris femelle varie considérablement en fonction des lignées de souris utilisées ; dans certaines souches l'involution peut être complète dès l'âge de 100 jours alors qu'elle n'est pas encore terminée après 200 jours dans d'autres souches. Il est donc nécessaire, si l'on veut expérimenter sur le phénomène de dégénérescence vacuolaire de la zone X, de travailler sur une souche de souris dans laquelle on connaît parfaitement la date du début du phénomène, sa durée et sa terminaison. Certains résultats contradictoires sur la physiologie de la zone X sont peut-être à rapporter à ces variations raciales ou tout au moins à l'utilisation de souches non homogènes.

5) En dehors des variations raciales du développement de la zone X, il existe des variations d'ordre familial et d'ordre individuel qui sont loin d'être négligeables, variations qui n'ont pu être mises en évidence que par l'étude systématique du volume de la zone X. Les variations individuelles peuvent être très importantes au sein d'une même famille et les différences familiales peuvent être très nettes quand on compare seulement deux familles entre elles. Les différences familiales disparaissent en général, lorsque l'on compare dans un même ensemble, tous les individus appartenant à plusieurs familles.

Ces variations ont été découvertes à l'âge où la zone X atteint son plein développement chez la souris femelle vierge (35 jours).

6) Il résulte, de l'existence des variations raciales, familiales et individuelles de la zone X, pour l'expérimentateur qui désire travailler sur cette zone spéciale du cortex surrénal, la nécessité absolue de respecter les divers facteurs suivants : choix d'une souche pure dont on connaît parfaitement les caractéristiques biologiques et les caractéristiques des variations physiologiques de la zone X, choix d'individus très homogènes au point de vue poids et au point de vue âge, choix des individus dans diverses familles dont le nombre devrait être le plus grand possible de manière à éliminer l'éventualité de variations surrénaliennes qui peuvent exister de famille à famille, les variations surrénaliennes individuelles ne pouvant être exclues.

DEUXIEME PARTIE

ACTION DES HORMONES SUR LA ZONE X

Nous avons vu dans la Revue générale des données sur la zone X, les différents problèmes posés par l'action des hormones sur cette zone. Si les effets des hormones sexuelles sont dans l'ensemble relativement bien connus, il n'en est pas de même pour les corticostéroïdes, ni pour la corticostimuline, ni pour les hormones thyroïdiennes. Aussi avons-nous été amenés à étudier l'action sur la zone X de la souris de ces dernières hormones, ainsi que celle de certains androgènes qui demandait à être précisée. Cette étude devait apporter des découvertes fondamentales pour la compréhension de la régulation de la zone X, en particulier, sur les phénomènes hormonaux responsables de l'involution de la zone X chez le mâle et chez la femelle, qui, comme nous allons l'exposer, ne relèvent pas du tout de la même origine hormonale.

CHAPITRE PREMIER

PRÉCISIONS SUR L'ACTION DES ANDROGÈNES

Du grand nombre de travaux consacrés à l'étude de l'action des hormones sexuelles sur la zone X, deux faits fondamentaux se dégagent : les œstrogènes et la progestérone n'exercent probablement pas une influence importante sur la zone X, alors que les androgènes jouent un rôle majeur chez le mâle en produisant l'involution de la zone X à la puberté. Toutefois, rien ne prouve que les androgènes interviennent dans la régulation de la zone X chez la femelle au cours des conditions de physiologie normale. En particulier, l'involution de la zone X chez la femelle se fait par le processus de dégénérescence lipidique que nous avons décrit ; les androgènes sont-ils responsables de cette involution lipidique de la femelle ? Il ne le semble pas puisque chez le mâle on ne retrouve pas cette dégénérescence graisseuse de la zone X au moment de la puberté. Cependant on pourrait objecter que si chez le mâle les androgènes sécrétés par le testicule sont du type testostérone, chez la femelle des androgènes différents de la testostérone, ayant une action sexuelle mâle moins forte, pourraient provoquer la dégénérescence lipidique de la zone X. D'autre part, n'est-il pas possible de faire apparaître des phénomènes de vacuolisation lipidique dans la zone X de la femelle en injectant de la testostérone dans certaines conditions. C'est ce que nous avons essayé de voir dans les expériences suivantes.

A) ACTION DU PROPIONATE DE TESTOSTERONE SUR LA ZONE X DE LA SOURIS FEMELLE

1) TECHNIQUES.

Des souris femelles vierges de souche Swiss sont divisées en deux lots avec leurs témoins correspondants (10 animaux pour un lot traité et 5 animaux pour un lot témoin). Ces souris sont de même âge et de poids équivalent dans chaque lot. Dans le premier lot (lot 1), les souris âgées de 50 jours au début de l'expérience, reçoivent chacune un mg de propionate de testostérone en solution huileuse, par injection sous-cutanée, par jour pendant sept jours consécutifs (dose totale de 7 mg) ; elles sont sacrifiées 10 jours après la dernière injection.

Dans le second lot (lot 2), les souris âgées de 35 jours au début de l'expérience reçoivent chacune par voie sous-cutanée une dose journalière de 0,5 mg de propionate de testostérone pendant 8 jours consécutifs (dose totale de 4 mg) ; elles sont sacrifiées le 9^e jour, un jour après la dernière injection.

Les deux surrénales sont pesées, l'une fixée au Zenker pour l'étude histologique, l'autre au formol à 10 % pour l'étude histochimique (expériences réalisées en mai 1956).

2) RÉSULTATS.

TABLEAU 8

Poids du corps et poids surrénalien chez les souris femelles traitées par le propionate de Testostérone.

LOTS	DOSE DE TESTOSTÉRONE		AGE (jours)		POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉ- NALIEN ABSOLU (mg) (*)	POIDS SURRÉ- NALIEN RELATIF (**)
	Par jour	Totale	Début	Sacrifice	Début	Sacrifice		
1 Traités	1 mg	7 mg	50	66	19,9 ± 0,7	24,9 ± 0,4	3,7 ± 0,1	2,50 ± 0,22
Témoins			50	66	17,9 ± 0,2	24,8 ± 1,1	4,3 ± 0,6	3,50 ± 0,68
2 Traités	0,5 mg	4 mg	35	43	16,6 ± 1,1	20,9 ± 0,8	2,6 ± 0,1	2,53 ± 0,18
Témoins			35	43	16,7 ± 1,1	20,3 ± 1,1	3,1 ± 0,2	3,09 ± 0,13

(*) Poids ramené à une seule surrénale.
 (**) Poids des deux surrénales exprimé en 10 000^e du poids du corps.

a) Etude des poids surrénaliens.

Dans les deux lots traités par la testostérone, on constate une diminution des poids surrénaliens par rapport aux témoins, alors que la croissance pondérale du corps n'est pas modifiée. Cette inhibition des poids surrénaliens est de l'ordre de : — 14,9 à 18,1 % ; elle est statistiquement significative dans le lot 2 et non dans le lot 1, ce qui peut s'expli-

quer par le fait que dans le lot 1 il s'est écoulé 10 jours entre le sacrifice et la dernière injection de testostérone.

TABLEAU 9

Différences (en p. 100), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour le poids surrénalien absolu et le poids surrénalien relatif entre les souris traitées par la Testostérone et les souris témoins.

LOTS COMPARÉS	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU			POIDS SURRÉNALIEN RELATIF		
	Différence en %	t	p	Différence en %	t	p
Lot 1 Traités / Témoins	— 14,9	1,58	$0,1 < p < 0,2$	— 27,2	1,83	$0,1 < p < 0,2$
Lot 2 Traités / Témoins	— 16,8	1,97	$0,05 < p < 0,1$	— 18,1	2,48	$0,02 < p < 0,05$

b) Etude histophysiologique du cortex surrénal.

Dans les deux lots traités par la testostérone, la zone X a complètement disparu. Sur son emplacement, au contact de la médullaire, on trouve une zone de tissu conjonctif avec quelques cellules dégénérées chez certains individus. Des phénomènes d'hypérémie se rencontrent aussi à cet endroit ; les prolongements cellulaires de la zone X sont absents dans la médullaire. Dans aucun cas nous n'avons noté la présence de vacuoles lipidiques dans la zone X ou dans le tissu conjonctif résiduel. La zone glomérulée présente un aspect histologique normal et dans la fasciculée les spongiocytes sont volumineux et clairs. L'étude histochimique des lipides du cortex surrénal montre que la répartition des lipides soudanophiles se fait exclusivement dans la fasciculée.

Chez les témoins, la zone X existe chez tous les individus ; sa largeur atteint un quart à un tiers du cortex ; l'aspect cellulaire est normal sans dégénérescence lipidique ; les zones glomérulée et fasciculée sont actives ; la répartition des lipides soudanophiles est classiquement positive dans la fasciculée et négative dans la zone X.

Donc, le propionate de testostérone est capable à la dose de 0,5 mg par jour, de provoquer au bout de 8 jours de traitement, l'atrophie complète de la zone X chez la femelle ; ceci confirme les résultats des précédents auteurs (voir introduction). Dix jours après la dernière injection de testostérone la zone X de la femelle présente aussi une totale dégénérescence conjonctive. La testostérone est incapable de produire des phénomènes de vacuolisation lipidique dans la zone X de la femelle ; le mode de dégénérescence de la zone X est toujours une involution conjonctive très rapide, puisqu'elle est terminée au bout de 8 jours, qui ne subit pas de modifications par la suite, puisque dix jours après le traitement la zone conjonctive résiduelle est identique sur l'emplacement de la zone X.

B) ACTION DE LA METHYL-ANDROSTANOLONE SUR LA ZONE X DE LA SOURIS FEMELLE

Désirant étudier l'action sur la zone X de la femelle d'un androgène dont les effets masculinisants sont beaucoup plus faibles que ceux de la testostérone, nous avons utilisé la méthyl-androstanolone (*).

1) TECHNIQUES.

— Propriétés de la *méthyl-androstanolone* : 17 α -Méthyl androstane 17 β -ol 3-one ; structure voisine de celle de la méthyl-testostérone dont elle ne diffère que par l'absence de liaison éthylénique en 4-5 ; elle se présente sous forme de cristaux incolores, solubles dans le chloroforme et l'acétate d'éthyle, peu solubles dans l'éther ; point de fusion : 190-192° (bloc) ; pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D$: + 7 à + 11° (chloroforme). La méthyl-androstanolone exerce une action virilisante beaucoup moins marquée que la testostérone, mais ses effets sur l'anabolisme protéique sont plus nets que ceux de la testostérone.

— Vingt souris femelles vierges de souche RAP, fournies par le CNRS, âgées de 37 à 39 jours au début de l'expérience, sont divisées en deux lots de 12 et 8 individus ; un lot de 8 témoins qui ne reçoit aucun traitement, un lot de 12 traités dont chaque individu reçoit 25 mg de méthyl-androstanolone en cristaux qui sont introduits au contact du péritoine par une petite incision de la peau dorsale qui est ensuite refermée au fil fin.

Les souris témoins et traitées sont sacrifiées 8 jours après le début de l'expérience.

A l'autopsie, on retrouve sous la peau des souris traitées, des résidus liquéfiés des cristaux de méthyl-androstanolone ; une grande partie de l'hormone a donc été absorbée. (Expériences réalisées en mai 1958).

2) RÉSULTATS.

a) *Etude des poids surrénaliens.*

Les poids surrénaliens sont très inférieurs chez les souris traitées par la méthyl-androstanolone ; par rapport aux témoins la diminution est de l'ordre de — 39 % pour le poids surrénalien absolu et de — 41 % pour le poids surrénalien relatif ; ces différences sont statistiquement hautement significatives.

b) *Etude histophysiologique du cortex surrénal.*

Chez les souris témoins, la zone X est bien développée et occupe la moitié du cortex surrénal ; les expansions de la zone X sont fréquentes à l'intérieur de la médullo-surrénale ; chez quelques rares individus on note la présence de quelques vacuoles lipidiques, ce qui est en accord, comme nous l'avons vu, avec la date d'apparition des phénomènes de dégénérescence lipidique dans la zone X dans la souche RAP. La fasciculée est seule soudanophile, à l'exclusion de la glomérulée et de la zone X.

Chez les souris qui ont reçu la méthyl-androstanolone, la zone X est le siège d'une involution conjonctive très nette ; l'emplacement de la zone X est remplacé par une zone hyperémique et d'infiltration conjonctive au sein de laquelle on retrouve encore, et plus particulièrement au contact de la médullaire, quelques cellules de la zone X typiques mais qui présentent des signes de dégénérescence (contraction du cytoplasme, noyaux

(*) Méthyl-androstanolone fournie par les laboratoires UCLAF.

pycnotiques) ; chez quelques individus il reste dans la médullaire de petits groupes cellulaires résiduels de zone X qui toutefois sont moins éosinophiles que chez les témoins. Chez deux individus la zone X a même complètement disparu sans laisser trace de zone conjonctive résiduelle. L'aspect histologique de la zone fasciculée est comparable à celui des témoins. L'examen des coupes à congélation après coloration au Soudan III montre une soudanophilie fortement positive dans la fasciculée.

Ainsi, la méthyl-androstanolone, dont le pouvoir androgène est très inférieur à celui de la testostérone, reproduit, en 8 jours, des effets sur la zone X identiques à ceux de la testostérone, c'est-à-dire une disparition complète et rapide de la zone X, sans apparition de phénomènes lipidiques.

TABLEAU 10

Poids du corps et poids surrénaliens chez les souris femelles traitées par la Méthyl-Androstanolone ; différences (en p. 100), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour les poids surrénaliens entre les souris traitées et les souris témoins.

LOTS	DOSE TOTALE DE MÉTHYL- ANDROSTANOLONE (mg)	AGE (jours)		POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉ- NALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRÉ- NALIEN RELATIF
		Début	Sacrifice	Début	Sacrifice		
Traités	25 mg	37 39	44 46	21,0 ± 0,5	23,6 ± 0,7	2,4 ± 0,1	2,0 ± 0,1
Té- moins		37 39	44 46	21,8 ± 0,7	22,4 ± 0,3	3,9 ± 0,1	3,4 ± 0,1

LOTS COMPARÉS	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU			POIDS SURRÉNALIEN RELATIF		
	Différence en %	t	p	Différence en %	t	p
Traités / Témoins	— 39,8	9,9	p < 0,001	— 41,0	6,47	p < 0,001

C) CONCLUSIONS SUR L'ACTION DES ANDROGENES

Ces expériences confirment l'action des androgènes sur la zone X ; l'involution de la zone est très rapide, comme Starkey et Schmidt (1938) l'avaient supposé et contrairement à l'assertion de Howard selon laquelle 10 jours sont nécessaires pour aboutir à la disparition complète de la zone X (1940), puisqu'au bout de 8 jours l'involution de la zone X est totale avec 0,5 mg de testostérone par jour, dose employée par Howard. La zone X est très sensible aux androgènes, puisque une substance comme la méthyl-androstanolone, dont le pouvoir androgène est beaucoup plus faible que celui de la testostérone, est capable, au bout de la même durée de traitement (8 jours) de provoquer l'involution définitive de la zone X. Donc, on peut admettre, que de très petites doses de testostérone d'une part, et que des androgènes autres que la testostérone dont l'action virilisante est très inférieure d'autre part, peuvent, dans les conditions de physiologie normale, faire involuer la zone X.

Le second point important à retenir de notre expérimentation, est qu'en aucun cas, les androgènes ne reproduisent les phénomènes de dégénérescence lipidique qui font normalement involuer la zone X chez la souris femelle ; l'involution de la zone X sous l'effet des androgènes est toujours une involution conjonctive dont l'évolution est très rapide en 5 à 6 jours, alors que la dégénérescence lipidique peut s'étendre sur plusieurs mois.

On est ainsi en droit d'affirmer que les facteurs hormonaux qui provoquent la disparition de la zone X chez le mâle à la puberté et qui sont sûrement des androgènes, sont totalement différents de ceux qui concourent à la disparition de la zone X chez la femelle par dégénérescence lipidique ; ces derniers restent à découvrir. Les androgènes agissent-ils directement sur la zone X ou indirectement par l'intermédiaire de l'hypophyse ?

Pour Courrier (1953) l'inhibition provoquée en général par les androgènes sur le cortex surrénal ne s'effectue pas par une action directe. En effet, d'après cet auteur, chez l'animal hypophysectomisé dont la surrénale involue, les androgènes seraient capables de s'opposer à cette atrophie (Léonard, 1944 ; Leatham, 1944 ; Zizine, Simpson et Evans, 1950, chez le rat). On pourrait admettre, puisque depuis les expériences de Chester Jones on sait que L H stimule la zone X, que l'action involutrice des androgènes sur la zone X de la souris se fait par l'intermédiaire de L H en inhibant cette gonadostimuline. Mais si ce mécanisme doit intervenir en partie dans la régulation de la zone X, et plus particulièrement chez le mâle, il ne doit pas être le seul ; en effet, une action directe des androgènes sur la zone X ne peut être rejetée ; elle est même probable si l'on considère les travaux de Chester Jones (1949) ; chez la souris hypophysectomisée, la zone X ne subit pas une involution complète ; si on injecte alors de la testostérone, non seulement on n'obtient pas un développement de la zone X mais au contraire une atrophie totale.

Donc, et ceci nous paraît un point très important pour la compréhension des mécanismes régulateurs de la zone X, les androgènes paraissent capables de produire une involution directe de la zone X, en plus de leur action indirecte par l'intermédiaire de l'hypophyse qui paraît être une action d'inhibition de stimulation et non une action de dégénérescence propre sur les cellules de la zone X.

Si l'on veut considérer uniquement, dans la physiologie de la zone X, l'axe androgène-hypophyse, on peut admettre les mécanismes suivants chez la souris : L H stimule directement le développement et l'activité cellulaire de la zone X dans les deux sexes avant la puberté ; au moment de la puberté chez le mâle, les androgènes du testicule provoquent l'atrophie de la zone X, probablement peu par freinage de L H, mais beaucoup plus par une action directe sur les cellules ; toutefois il n'est pas exclu que des androgènes produits par le cortex surrénal agissent localement sur la zone X, comme nous le dis-

cuterons dans les prochains chapitres. Chez la souris femelle les androgènes doivent seulement jouer un rôle secondaire dans la régulation de la zone X.

Les androgènes sont-ils capables de produire, outre l'involution de la zone X l'involution de la zone fasciculée ? Il ne le semble pas chez la souris, car nous avons noté, que dans tous les cas, la fasciculée des animaux traités par les androgènes ne présentait pas de signes histologiques de dégénérescence ; les spongiocytes tant par leur aspect morphologique que par leur charge lipidique, paraissent normaux et comparables à ceux des témoins. Chez la souris, la diminution du poids de la surrénale consécutive à l'injection d'androgènes est donc essentiellement due à la disparition de la zone X et non à des modifications involutives de la fasciculée. Il n'en est pas probablement pas de même dans d'autres espèces, comme le rat par exemple qui ne possède pas de zone X et chez lequel les androgènes produisent une forte baisse pondérale de la surrénale (Mazer, 1940) ; en effet, cette diminution pondérale s'accompagne de modifications histochimiques de la zone fasciculée et de la zone réticulée, qui, contrairement à ce que nous avons constaté chez la souris, perdent leurs enclaves soudanophiles (Greep et Jones, 1950).

CHAPITRE II

ACTION DE LA CORTICOSTIMULINE

Nous avons vu dans le précédent chapitre consacré à l'étude de l'action des androgènes sur la zone X de la souris, que diverses expérimentations étaient en faveur d'un effet inhibiteur direct des androgènes sur cette zone à côté d'un effet indirect par l'intermédiaire de l'hypophyse. Comme le cortex surrénal est capable de produire des androgènes il n'est pas exclu que l'involution de la zone X pourrait être due à l'action locale de ces androgènes surrénaliens ; elle pourrait être due aussi à une action locale des corticostéroïdes proprement dits sécrétés par la zone fasciculée. Il était donc nécessaire pour répondre à ces hypothèses d'étudier les effets sur la zone X d'A.C.T.H. qui, on le sait, stimule la zone fasciculée.

I. — TECHNIQUES

Les souris utilisées dans cette expérimentation sont des jeunes femelles vierges de souche Swiss, traitées par A.C.T.H. avant l'âge de 40 jours. Trois séries expérimentales ont été réalisées.

a) 1^{re} série : un lot de 10 souris, âgées de 31 à 34 jours, reçoit, par individu, 8 U.I. d'A.C.T.H. (*) par jour en injection sous-cutanée, pendant 10 jours consécutifs ; dose totale de 80 U.I. d'A.C.T.H. ; les animaux sont sacrifiés le lendemain de la dernière injection, au 11^e jour de traitement, à l'âge de 41 à 44 jours. Témoins correspondants de même âge et de même poids. (Expériences réalisées en janvier 1959).

b) 2^e série : un lot de 10 souris, âgées de 35 à 41 jours, reçoit, par individu, 8 U.I. d'A.C.T.H. par jour en injection sous-cutanée, pendant 10 jours consécutifs ; dose totale de 80 U.I. d'A.C.T.H. ; les animaux, comme les précédents, sont sacrifiés le lendemain de la dernière injection, au 11^e jour de traitement, à l'âge de 45 à 51 jours. Témoins correspondants de même âge et de même poids. (Expériences réalisées en février 1959).

(*) A.C.T.H. sans merthiolate fourni par les laboratoires Choay.

c) 3^e série : un lot de 11 souris, âgées de 24 à 26 jours, reçoit, par individu, 16 U.I. d'A.C.T.H. par jour en injection sous-cutanée, pendant 17 jours consécutifs ; dose totale de 272 U.I. d'A.C.T.H. ; les animaux sont sacrifiés le lendemain de la dernière injection, au 18^e jour de traitement, à l'âge de 41 à 43 jours. Le lot témoin composé de 7 individus comprend des souris de même âge et de même poids que les traitées. (Expériences réalisées en janvier 1960).

Dans chaque série, les deux surrénales sont pesées au moment de l'autopsie ; l'une est fixée au Zenker - Formol - acide acétique pour l'étude histologique ; l'autre au formol à 10 % pour l'étude histochimique. En outre, dans la 3^e série, le volume total en mm³ de la zone X a été évalué conformément à la technique exposée dans le chapitre 3 de la première partie.

Dans les trois séries, les souris ont été sacrifiées avant l'âge de 50 jours, date à laquelle la zone X est encore en plein développement ; dans la 3^e série, les souris ont toutes été sacrifiées avant l'âge de 43 jours. Les deux premières séries correspondent à une dose moyenne d'A.C.T.H. (8 U.I. journalières) pendant un traitement de 10 jours ; la 3^e série correspond à une dose beaucoup plus forte d'A.C.T.H. journalière (16 U.I. au lieu de 8 U.I.) et totale (272 U.I. au lieu de 80 U.I.), donnée pendant un long traitement (17 jours).

II. — RESULTATS

Les effets d'A.C.T.H. sur la zone X étant différents suivant la dose et la durée du traitement, les résultats seront exposés en deux parties.

A) ACTION D'A.C.T.H. A LA DOSE DE 80 U.I. PENDANT 10 JOURS (1^{re} ET 2^e SÉRIES).

a) *Etude des poids surrénaliens.*

Les poids surrénaliens sont un bon indice de l'action d'A.C.T.H. sur la surrénale. En effet, de nombreux auteurs ont constaté d'importantes variations individuelles dans la réponse de la surrénale à A.C.T.H. et il n'est pas certain que les différentes préparations d'A.C.T.H. aient une action surrénalienne parfaitement identique même quand elles sont fournies par un même laboratoire. Ces variations du pouvoir corticostimulant d'A.C.T.H. peuvent, en partie, expliquer les divergences apportées par certains auteurs à propos des effets d'A.C.T.H. sur la zone X, comme nous le verrons dans la discussion de ce chapitre.

Ainsi, en comparant les deux premières séries de notre expérimentation on se rend compte de ces variations. Dans la 1^{re} série, A.C.T.H. a produit une augmentation de 13,1 % du poids surrénalien absolu et de 19,5 % du poids surrénalien relatif ; toutefois, par rapport aux témoins correspondants, ces différences ne sont pas significatives. Dans la 2^e série, chez les animaux traités par A.C.T.H., l'augmentation du poids surrénalien absolu est de 30,8 % et celle du poids surrénalien relatif de 37,7 % ; pour ces deux poids les différences sont statistiquement significatives par rapport aux témoins (voir tableau 12). Donc en se basant sur les poids surrénaliens, on peut considérer que l'action corticostimulante d'A.C.T.H. a été nettement plus importante dans la 2^e série que dans la 1^{re} série.

b) *Etude histophysiologique du cortex surrénal.*

— Dans la 1^{re} série : chez les *témoins*, tous les individus ont une belle zone X, qui occupe en largeur les deux tiers du cortex surrénal et dont les cellules sont très actives. Chez les *traités* quatre animaux sur dix ont une zone X très involuée, étroite

TABLEAU 11

Poids du corps et poids surrénaliens chez les souris femelles traitées par A C T H à la dose de 8 U.I. par jour pendant 10 jours.

SÉRIES	DOSES d'A C T H		AGE (jours)		POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉ- NALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRÉ- NALIEN RELATIF
	Par jour	Totale	Début	Sacrifice	Début	Sacrifice		
1 ^{re} série Traités	8 U.I.	80 U.I.	31 34	41 44	19,6 ± 0,9	20,3 ± 0,4	4,3 ± 0,2	4,23 ± 0,30
Témoins			31 34	41 44	17,9 ± 0,8	20,7 ± 0,8	3,8 ± 0,2	3,71 ± 0,28
2 ^e série Traités	8 U.I.	80 U.I.	35 41	45 51	21,7 ± 0,8	22,8 ± 0,7	6,2 ± 0,3	5,47 ± 0,29
Témoins			37 43	47 53	24,0 ± 0,9	24,4 ± 1,1	4,7 ± 0,2	3,97 ± 0,34

TABLEAU 12

Différences (en p. 100), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour les poids surrénaliens entre les souris traitées par A C T H et les souris témoins.

SÉRIES COMPA- RÉES	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU			POIDS SURRÉNALIEN RELATIF		
	Différence en %	t	p	Différence en %	t	p
Série 1 Traités / Témoins	+ 13,1	1,31	0,2 < p < 0,3	+ 14,5	1,32	0,2 < p < 0,3
Série 2 Traités / Témoins	+ 30,8	3,65	0,001 < p < 0,01	+ 37,7	3,33	0,001 < p < 0,01

avec des cellules à un stade avancé de dégénérescence conjonctive ; chez cinq souris la zone X est relativement bien développée, les cellules sont fortement stimulées, mais la zone X est moins large que chez les témoins ; elle ne s'étend que sur un tiers du cortex surrénal ; un animal présente un aspect intermédiaire.

— Dans la 2^e série : chez les *témoins*, huit souris sur dix ont une zone X hyperactive très large qui occupe les deux tiers du cortex surrénal ; chez un animal la zone X n'occupe qu'un tiers du cortex tout en étant active au point de vue cellulaire ; chez un autre individu la zone X est le siège d'une importante et précoce vacuolisation lipidique (*). Chez les *traités* trois animaux sur dix ont une zone X typiquement en régression conjonctive, les deux tiers externes de la zone sont atteints d'hypérémie et de dégénérescence cellulaire ; cinq souris ont une zone X active, moins large toutefois que chez les témoins puisqu'elle ne s'étend que sur un tiers du cortex surrénal ; les cellules sont assez bien stimulées sauf au contact de la zone fasciculée où elles sont en involution ; chez une souris la zone X présente un aspect intermédiaire et une autre souris a une belle zone X active occupant la moitié du cortex.

— Dans les deux séries, A.C.T.H. a produit des modifications caractéristiques au niveau de la zone fasciculée de tous les animaux. Alors que chez les témoins la fasciculée est exclusivement formée d'une seule catégorie de cellules, les spongiocytes, volumineux et clairs, qui s'étendent de la glomérulée à la zone X, chez les animaux qui reçoivent A.C.T.H., la fasciculée hypertrophiée est nettement divisée en deux parties : une zone externe où les spongiocytes ont l'aspect classique spumeux ; une zone interne, où les cellules sont très éosinophiles, chargées de granulations, image d'une structure probable d'hyperactivité. L'étude des coupes à congélation, après fixation au formol, montre que la soudanophilie est plus accentuée dans la zone externe de la fasciculée où les lipides monophasiques sont plus abondants que dans la partie interne.

— Si, chez quelques individus traités par A.C.T.H., nous avons constaté la présence de quelques rares vacuoles lipidiques dans la zone X, de même que chez certains témoins, on peut considérer, que chez aucune souris A.C.T.H. n'a augmenté la vacuolisation lipidique qui débute normalement après 45 jours chez la souris femelle.

B) ACTION D'A.C.T.H. A LA DOSE DE 272 U.I. PENDANT 17 JOURS (3^e SÉRIE).

a) *Etude des poids surrénaliens.*

A.C.T.H. donnée pendant 17 jours consécutifs a produit une augmentation de 21,2 % du poids surrénalien absolu par rapport aux témoins et une augmentation de 41,8 % du poids surrénalien relatif ; les calculs statistiques montrent que la différence est à la limite de la signification pour le poids surrénalien absolu et hautement significative pour le poids surrénalien relatif (tableau 14). Dans ce cas, l'action corticostimulante d'A.C.T.H. a été plus importante que dans la 1^{re} série et à peu près comparable à celle de la 2^e série (tableau 12).

b) *Etude histophysique du cortex surrénal.*

Dans cette série, l'état de la zone X a été évalué d'une part par l'aspect morphologique des cellules et d'autre part par le volume total de la zone exprimé en mm³, qui nous paraît être un test indispensable de son fonctionnement. En effet, lorsque l'on veut

(*) Il faut noter, que pour éviter au maximum les variations familiales que nous avons constatées dans le développement de la largeur de la zone X, nous avons eu soin, dans nos expériences, d'établir les séries expérimentales, d'animaux traités et d'animaux témoins, en prenant des individus dans de nombreuses familles et en ne groupant pas les mêmes individus d'une même famille dans un même lot.

TABLEAU 13

Poids du corps, poids surrénaliens, volume de la zone X, état cellulaire de la zone X, chez les souris femelles, âgées de 24 à 26 jours au début de l'expérience et qui reçoivent 16 U.I. d'ACTH par jour pendant 17 jours consécutifs (dose totale 272 U.I.) ; sacrifice à l'âge de 41 à 43 jours et chez les témoins correspondants de même âge.

SÉRIES	N° DE L'ANIMAL	POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉ- NALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRÉ- NALIEN RELATIF	VOLUME DE LA ZONE X (mm ³)	ETAT CELLULAIRE DE LA ZONE X
		Début	Sacrifice				
3 ^e série							
Traités	517	15,5	23,0	5,4	4,69	0,17	Involution
A C T H	518	12,0	19,4	4,3	4,43	0,30	Normal
16 U.I. /	519	11,0	19,5	5,1	5,23	0,25	Normal
jour	520	9,5	20,0	3,0	3,00	0,11	Atrophie
pendant							complète
17 jours	521	8,0	14,5	2,8	3,93	0,09	Atrophie
dose							complète
totale	522	8,5	15,5	3,3	4,32	0,34	Normal
272 U.I.	523	9,0	18,5	3,8	4,10	0,17	Involution
	524	9,5	15,0	3,5	4,66	0,19	Involution
	525	8,5	17,0	3,7	4,35	0,13	Atrophie
							complète
	526	12,0	17,5	5,2	5,94	0,26	Normal
	527	10,5	17,5	4,5	5,20	0,16	Involution
Moyennes		10,3 ± 0,6	17,9 ± 0,7	4,0 ± 0,2	4,53 ± 0,23	0,19 ± 0,02	Variable
3 ^e série							
	510	16,5	26,8	3,0	2,24	0,48	Forte
							stimulation
	511	11,0	21,0	4,1	3,90	0,93	—
	512	9,5	22,5	3,2	2,84	0,72	—
Témoins	513	13,5	23,9	3,9	3,26	0,66	—
	514	7,5	16,5	2,7	3,33	0,50	—
	515	8,5	16,6	2,8	3,43	0,35	—
	516	9,5	21,0	3,5	3,33	0,59	—
Moyennes		10,8 ± 1,1	21,2 ± 1,3	3,3 ± 0,1	3,19 ± 0,19	0,60 ± 0,06	Forte stimulation

TABLEAU 14

Différences (en p. 100), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour les poids surrénaliens et le volume de la zone X entre les souris traitées par A.C.T.H. à la dose de 272 U.I. en 17 jours et les souris témoins.

MOYENNES COMPARÉES	DIFFÉRENCE EN %	VALEUR DE t	VALEUR DE p
Poids surrénalien absolu	+ 21,2	1,90	0,05 < p < 0,1
Poids surrénalien relatif	+ 41,87	4,62	0,001 < p < 0,01
Volume de la zone X	— 68,3	6,80	p < 0,001

apprécier l'action quantitative et non qualitative d'une hormone sur la zone X, comme c'est le cas d'A.C.T.H., on ne peut juger d'une manière précise le développement de la zone X en se basant uniquement sur sa largeur relative dans le cortex surrénal par rapport à la fasciculée, d'abord en raison de la variabilité du poids de la glande surrénale, et ensuite, parce que, comme nous le verrons plus loin (III^e Partie), le développement volumétrique de la zone X paraît être, dans une certaine mesure, indépendant de celui de la zone fasciculée.

— Chez les *souris témoins*, tous les animaux ont une zone X large et bien développée, dont les cellules présentent les signes histologiques d'une forte activité ; aucun aspect d'involution n'a été constaté dans ces zones X, en particulier les zones X n'ont pas de vacuoles lipidiques et ne sont pas soudanophiles après coupe à congélation et coloration par les soudans pour mettre en évidence les lipides.

— Chez les *souris traitées par A.C.T.H.*, la zone X est nettement moins large chez tous les individus par rapport aux témoins. L'aspect cellulaire varie suivant les individus (voir tableau 13). Chez trois individus sur onze la zone X est totalement atrophiée ; il ne reste plus qu'une mince couche conjonctive sur son emplacement, dont nous avons mesuré le volume (de 0,09 à 0,13 mm³). Chez quatre souris les cellules de la zone X sont nettement en involution ; elles sont petites, tassées les unes contre les autres, avec un noyau pycnotique et un cytoplasme peu abondant ; la zone X n'occupe plus qu'une faible largeur dans le cortex surrénal. Enfin chez quatre autres souris, les cellules de la zone X sont encore en bon état de stimulation, comparable à celui que l'on rencontre dans les surrénales des souris témoins, mais toutefois à un degré moindre ; cependant chez ces dernières souris la zone X est fort réduite en largeur et en volume par rapport aux témoins.

L'étude du volume de la zone X met parfaitement en évidence l'action involutrice d'A.C.T.H. sur cette zone. En effet, comme on le voit dans le tableau 13 et dans le tableau 14, le volume de la zone X subit une diminution considérable chez les animaux traités par A.C.T.H. par rapport aux témoins ; cette diminution atteint 68,3 % et les différentes statistiques sont hautement significatives (p < 0,001). Même chez les

individus qui ont une zone X dont l'aspect cellulaire paraît normal, le volume de la zone X est nettement inférieur à celui des témoins, ce qui indique que si la zone X possède encore des cellules actives elle a quand même subi une réduction de volume très importante.

Remarquons que chez aucune des souris traitées par A.C.T.H., il n'y a de vacuoles lipidiques dans la zone X, même dans les zones X où l'involution est très poussée ; dans tous les cas l'involution produite par A.C.T.H. est une dégénérescence conjonctive et non une dégénérescence lipidique vacuolaire.

Comme dans les deux précédentes séries (1^{re} série et 2^e série) chez les souris traitées par A.C.T.H., la fasciculée présente des modifications histologiques : elle est divisée en deux parties : une zone externe de spongiocytes normaux soudanophiles et une zone interne au contact de la zone X où les cellules sont hypertrophiées, très éosinophiles et moins soudanophiles que dans la partie externe de la fasciculée.

III. — CONCLUSIONS SUR L'ACTION D'A.C.T.H.

De l'ensemble de ces trois séries expérimentales consacrées à l'étude de l'action d'A.C.T.H. sur la zone X de la souris, on peut conclure que la corticostimuline provoque bien, chez la souris, l'involution de la zone X. Toutefois, l'importance de cette involution dépend de plusieurs facteurs, notamment de la dose d'A.C.T.H. utilisée et de la durée du traitement.

De toute manière, quelles que soient les doses d'A.C.T.H. et la durée du traitement, nous n'avons jamais pu obtenir l'atrophie complète de la zone X chez tous les animaux traités. Mais par contre, chez tous les animaux, quel que soit l'état cellulaire de la zone X, A.C.T.H. a provoqué une réduction importante du volume de la zone X.

A la suite de nos deux premières séries expérimentales, où nous avons utilisé 8 U.I. d'A.C.T.H. par jour pendant 10 jours, nos résultats étaient en faveur d'une action inhibitrice d'A.C.T.H. sur la zone X, sans apporter une preuve définitive ; nous avons pensé alors que pouvaient être mis en cause, soit la qualité de la corticostimuline, ce qui est possible, soit l'insuffisance des doses et de la durée de traitement (1959 b).

A notre avis les résultats fournis par la 3^e série confirment bien cette dernière opinion. En effet, l'étude des volumes, qui nous paraît un test indispensable pour évaluer l'action quantitative d'A.C.T.H., montre que la zone X subit sans discussion une involution très importante au bout de 18 jours, qui va de l'atrophie complète à la réduction simple mais très significative de la zone.

On comprend ainsi, que certains auteurs, comme Sakiz (1959), n'aient pu obtenir une action involutrice d'A.C.T.H. sur la zone X de la souris, en raison même de la faible dose relative d'A.C.T.H. utilisée pendant une durée qui ne dépassait pas 10 jours.

Par contre, nos résultats sont confirmés pleinement par ceux de Deanesly (1958), qui parallèlement à notre expérimentation, étudiait l'action d'A.C.T.H. sur la zone X de la souris. Pour cet auteur, qui injecte une corticostimuline différente de la nôtre (A.C.T.H. Armour ou Organon) et à des doses moins importantes que celles que nous avons données dans la 3^e série, A.C.T.H. produit d'une manière caractéristique l'involution de la zone X, aussi bien chez les mâles castrés que chez les femelles normales et ovariectomisées. Deanesly remarque aussi l'intervention de la durée du traitement ; en effet, 5 U.I. d'A.C.T.H. pendant 5 jours ne produisent qu'une régression partielle de la zone X et si le traitement est continué pendant 10 jours de plus la zone X disparaît complètement. A notre avis, il ne fait pas de doute, à la suite de la comparaison de nos propres observations avec celles de Deanesley, que A.C.T.H. fait involuer la zone X ; mais

son action ne paraît pas comparable en ampleur à celle des androgènes, alors qu'elle reproduit sur la zone X les phénomènes d'involution qui sont propres aux androgènes.

Comment peut-on expliquer les effets inhibiteurs d'A.C.T.H. sur la zone X ? Une première constatation doit être retenue de notre expérimentation. A.C.T.H. produit chez la souris femelle, une involution conjonctive et régressive de la zone X, telle que l'on peut l'obtenir en injectant des androgènes ou telle qu'elle apparaît spontanément chez le mâle à la puberté. En aucun cas A.C.T.H. ne provoque la dégénérescence lipidique qui normalement fait involuer la zone X chez la femelle. Mais nous avons vu aussi que chez certains individus A.C.T.H. entraîne une régression de la zone X, sans involution conjonctive, c'est-à-dire une simple diminution du nombre des cellules normales que l'étude du volume de la zone X peut seule mettre en évidence. On peut donc imaginer que dans ce cas A.C.T.H. produit une inhibition des hormones qui stimulent la zone X, alors que dans le cas de l'involution conjonctive on peut supposer qu'A.C.T.H. agit localement sur la zone X par l'intermédiaire des hormones du cortex surrénal.

A propos de cette dernière hypothèse, de nombreux faits doivent être discutés. Il est tout à fait logique d'admettre, d'après le mode même d'involution de la zone X qu'elle produit, que la corticostimuline aboutit à l'atrophie de la zone par l'intermédiaire d'androgènes, soit que ces androgènes proviennent d'une stimulation du testicule ou de l'ovaire par A.C.T.H., ce qui paraît improbable, soit que ces androgènes proviennent du cortex surrénal. Plusieurs auteurs ont essayé de mettre en évidence une action sexuelle de la surrénale après injection d'A.C.T.H. ; les résultats sont contradictoires ; pour les uns la surrénale de la souris serait capable de sécréter des androgènes après stimulation par A.C.T.H. ; pour les autres, il n'en serait rien, en particulier les glandes annexes et les voies génitales mâles ne seraient pas stimulées après injection d'A.C.T.H. chez l'animal castré (voir Delost, 1956 a ; Sakiz, 1959). Deanesly apporte pourtant des preuves très sûres à ce sujet (1958). Cet auteur montre que la zone X disparaît chez la souris ovariectomisée sous l'action d'A.C.T.H. et que chez le jeune souriceau castré, l'injection d'A.C.T.H. produit bien l'atrophie de la zone X avec une stimulation du tractus génital. Dans ces conditions on pourrait admettre que l'involution de la zone X serait due à la sécrétion d'androgènes surrénaliens. Deanesly conclut dans son étude de la manière suivante : la régression normale de la zone X chez la souris femelle serait due à une augmentation de la sécrétion d'androgènes par le cortex surrénal lui-même et non pas à des androgènes ovariens comme le suggère Chester Jones (1957).

Cette conclusion de Deanesly ne peut être valable, car l'involution de la zone X chez la femelle se fait normalement par une dégénérescence lipidique vacuolaire, alors que A.C.T.H. ne peut reproduire en aucun cas cette dégénérescence vacuolaire. Ainsi, si l'action d'A.C.T.H. sur la zone X reproduit l'involution de la zone X réalisée par les androgènes, soit chez le mâle à la puberté, soit après injection d'androgènes exogènes, A.C.T.H. n'est pas responsable de l'involution normale de la zone X chez la femelle ; le mécanisme de ce dernier processus reste à découvrir. (Voir chapitre 4 de la II^e partie). Toutefois, il faut remarquer, que chez certaines souris femelles, l'involution de la zone X peut se faire quelquefois par un processus qui rappelle l'involution conjonctive des androgènes, soit seul, soit en association avec la dégénérescence lipidique et ceci d'une manière spontanée ; dans ce cas une action d'A.C.T.H. par l'intermédiaire du cortex surrénal reste possible. Chez le mâle, normalement, ce sont les androgènes du testicule qui sont responsables de la disparition de la zone X, mais il n'est pas exclu qu'A.C.T.H. joue peut-être un rôle, probablement mineur, par l'intermédiaire d'androgènes surrénaliens.

Morphologiquement, l'aspect de la zone X chez le mâle, ou après injection d'A.C.T.H., est en faveur d'une action locale d'hormones surrénaliennes sur la zone X. En effet, nous avons constaté chez les individus traités par A.C.T.H., que l'involution des

cellules de la zone X débutait toujours au contact de la zone fasciculée, alors que les cellules au contact de la médullaire n'étaient pas modifiées. On peut supposer que dans ce cas, ou bien la fasciculée sécrète des hormones qui produisent localement la dégénérescence des cellules de la zone X, ou bien que la médullaire stimule localement les cellules de la zone X (voir III^e partie). D'autre part, chez de nombreuses souris nous avons remarqué que spontanément il se forme souvent une zone conjonctive parfaitement limitée ou une zone de dégénérescence ou une zone d'hypérémie entre la fasciculée et la zone X, images histologiques qui sont en faveur d'une action locale des hormones de la fasciculée sur la zone X. Mais, si l'on peut admettre qu'A.C.T.H. peut produire l'involution de la zone X, par action locale d'androgènes sécrétés par la zone fasciculée, on pourrait tout aussi bien penser que cette involution de la zone X est consécutive à une action locale de corticostéroïdes proprement dits sécrétés par la zone fasciculée ; cette hypothèse serait plus en accord avec les effets classiques de stimulation corticale d'A.C.T.H. Il reste donc à résoudre cet important problème, savoir si les corticostéroïdes sont capables de déclencher l'involution de la zone X, comme nous le verrons dans le prochain chapitre.

De toute manière, une conclusion s'impose à propos de l'action d'A.C.T.H. sur la zone X, *A.C.T.H. ne stimule pas la zone X* ; nos expériences et celles de Deanesly le prouvent ; elles ne font d'ailleurs que confirmer les travaux de Chester Jones (1949 b) qui ont bien montré que la corticostimuline est incapable de rétablir l'aspect normal de la zone X involuée après hypophysectomie chez la souris. Ceci apporte un appoint précieux pour la physiologie du cortex surrénal. A.C.T.H. stimule la zone fasciculée et atrophie la zone X ; A.C.T.H. ne mérite donc pas le nom de corticostimuline à moins que la zone X ne soit pas considérée comme une zone du cortex surrénal, mais comme une zone spéciale (voir conclusions générales) ; A.C.T.H. stimule seulement la zone fasciculée, puisqu'il est admis, jusqu'à maintenant, qu'elle est sans action sur la zone glomérulée. Ainsi, l'étude de la zone X précise les relations entre les zones du cortex surrénal et les relations entre les zones du cortex surrénal et l'hypophyse, A.C.T.H. stimulant la zone fasciculée et L H stimulant la zone X.

A.C.T.H. produit l'involution de la zone X, mais il n'est pas certain que ce soit par son intermédiaire que se déroule le processus normal de l'involution de la zone X. Chez la femelle, cette action doit être écartée, chez le mâle, si elle existe, elle n'est que très secondaire, à côté de l'effet inhibiteur du testicule ; toutefois, il se peut que cette action involutrice d'A.C.T.H. participe aux processus généraux d'inhibition ou de stimulation de la zone X, faiblement par un effet local de contact, probablement beaucoup plus par des effets intermédiaires, soit au niveau de l'hypophyse, soit au niveau d'autres glandes endocrines (gonades, thyroïde), soit au niveau des centres hypothalamo-hypophysaires, soit au niveau de la médullo-surrénale elle-même, comme nous le discutons dans la III^e partie.

CHAPITRE III

ACTION DES CORTICOSTÉROÏDES

A la suite des recherches du chapitre précédent nous sommes arrivés à la conclusion qu'A.C.T.H. pouvait provoquer l'involution conjonctive de la zone X chez la souris. On peut concevoir deux mécanismes à cette inhibition consécutive à A.C.T.H., qui probablement s'effectue par l'intermédiaire du cortex surrénal : ou bien ce sont des androgènes, ou bien ce sont des corticostéroïdes, qui produits sous l'effet d'A.C.T.H., entraînent l'involution de la zone X. Si l'action des androgènes sur la zone X est désormais parfaitement démontrée, il n'en est pas de même pour les corticostéroïdes. Comme d'autre part, la cause de la dégénérescence lipidique de la zone X qui apparaît spontanément chez la femelle n'est pas connue, il était dans l'ordre normal des choses d'étudier les effets des corticostéroïdes sur la zone X. Comme nous l'avons mentionné plus haut les minéralo-corticostéroïdes n'ont pas d'action sur la zone X de la souris ; ce sont donc les glyco-corticostéroïdes, principalement la cortisone et l'hydrocortisone, qui nous ont intéressés, d'autant plus que chez le Campagnol des champs, il avait été démontré que la cortisone produisait l'involution de la zone X (Delost, 1954). Mais rien n'a été plus difficile pour nous dans ce travail, que de donner des résultats définitifs à propos de l'action des corticostéroïdes sur la zone X de la souris. En effet, d'une part, les effets de la cortisone, dans nos expériences, sont très variables, en raison d'une série de facteurs que nous analyserons, d'autre part, parallèlement à nos recherches, un autre auteur travaillant sur la même question a apporté des conclusions souvent contraires aux nôtres, ce qui nous a obligé à refaire plusieurs séries expérimentales pour contrôler nos premiers résultats et préciser les effets de la cortisone et l'hydrocortisone. C'est la raison pour laquelle les recherches réunies dans ce chapitre se sont échelonnées entre 1956 et 1960.

I. — TECHNIQUES

Des souris femelles vierges, dont l'âge varie suivant les séries, de 24 jours à 79 jours au début du traitement, ont reçu, en injections sous-cutanées, soit de l'acétate de cortisone (en suspension à 2,5 %), soit de l'acétate de deltahydrocortisone (*), à des doses variables et pendant une durée plus ou moins longue, soit en association de l'acétate de cortisone et du propionate de testostérone (*). 8 séries expérimentales ont été

(*) Hormones fournies aimablement par les laboratoires U.C.L.A.F.

réalisées. Dans chaque série, il y a 10 souris traitées et 10 souris témoins de même âge et de poids équivalent. Les souris ont été sacrifiées à des âges variables suivant les séries, soit à un âge où la zone X est encore en plein développement (autour de 40 jours), soit à un âge où les phénomènes de dégénérescence lipidique commencent à apparaître dans la zone X (40 à 80 jours). Les surrénales sont pesées, l'une fait l'objet de l'examen histologique classique, l'autre de l'examen histochimique.

Etant donné l'importance du nombre de séries, les détails techniques seront donnés avec les résultats de chaque série.

II. — RESULTATS

Nous donnerons les résultats bruts pour chaque série, puis dans la conclusion du chapitre nous essayerons d'établir une synthèse.

1°) 1^{re} SÉRIE. *Cortisone injectée à l'âge de 30 jours pendant 8 jours* (expériences réalisées en avril 1956).

Deux lots de souris femelles vierges, de souche Swiss probable (élevage de Meaux), âgées de 30 jours, dont le poids corporel moyen est de $10,3 \text{ g} \pm 0,79$ pour les traitées et de $10,4 \text{ g} \pm 2,25$ pour les témoins. Dans le lot traité, cinq souris reçoivent 2,5 mg de cortisone en une seule injection tous les deux jours, cinq autres reçoivent 6 mg de cortisone de la même manière.

Ces souris se sont montrées peu résistantes à ces fortes doses de cortisone ; la mortalité a été très élevée : 9 souris sur 10 sont mortes en cours de traitement, de cinq à huit jours après le début de l'expérimentation. Une seule souris, qui a reçu 10 mg de cortisone en 4 injections pendant 8 jours a été sacrifiée à l'âge de 39 jours, deux jours après la dernière injection. Les souris mortes en cours d'expérience avaient reçu de 9 à 18 mg de cortisone.

Sous l'effet de la cortisone on constate une baisse très importante du poids surrénalien absolu : $1,2 \text{ mg} \pm 0,12$, contre $2,9 \text{ mg} \pm 0,3$ pour les témoins ; cette diminution par rapport aux témoins, qui est de — 57,2 %, est hautement significative ($p < 0,001$). Le développement pondéral et statural a été arrêté dès la première injection de cortisone chez les souris traitées.

L'examen histologique montre que la fasciculée présente une légère involution, sans être atrophiée, alors que la zone X, qui ne semble pas modifiée, est comparable en largeur et pour son état cellulaire à celle des témoins.

2°) 2^e SÉRIE. *Cortisone injectée à l'âge de 34 jours pendant 30 jours* (expériences réalisées en mai 1956).

Deux lots de souris femelles vierges, de souche Swiss probable (élevage de Meaux), âgées de 34 jours, dont le poids corporel est de $13,8 \text{ g} \pm 0,75$ pour les traités, et de $17,9 \text{ g} \pm 0,20$ pour les témoins. Dans le lot traité, les souris reçoivent un mg de cortisone pour 10 g du poids du corps, chaque deux jours. La plupart des individus sont morts très rapidement après les premières injections. Trois souris ont survécu jusqu'à l'âge de 64 jours, grâce à un arrêt des injections pendant 10 jours au milieu du traitement et à une reprise avec des doses plus faibles ; ces souris ont donc reçu une dose totale de 11 mg de cortisone pendant 30 jours en 10 injections.

Pour ces trois souris, le poids surrénalien absolu est de $1,9 \text{ mg} \pm 0,40$, alors que chez les témoins correspondants il atteint $4,3 \text{ mg} \pm 0,65$; cette diminution de — 56,3 % est statistiquement significative ($0,02 < p < 0,05$).

Dans le cortex surrénal, la glomérulée est normale ; la fasciculée est étroite, son involution est cependant assez peu marquée, car elle contient encore de gros spongiocytes clairs ; la zone X est bien développée, les cellules sont larges avec cytoplasme abondant et noyaux clairs ; elle est aussi étendue que chez les témoins chez lesquels la zone X ne dépasse guère un quart du cortex en largeur, mais n'est pas le siège de vacuolisation lipidique.

Dans ces deux premières séries, la cortisone ne semble pas avoir modifié la zone X ; dans une note préliminaire, nous avons même indiqué que ces premiers résultats pouvaient être considérés, pour certains animaux, comme une hypertrophie de la zone X (1956). En réalité, en raison d'une part dans la 1^{re} série de la brièveté du traitement, les animaux étant morts au bout de 5 à 6 jours, et d'autre part dans la 2^e série de l'arrêt du traitement pendant 10 jours, ce qui avait diminué considérablement les effets de la cortisone sur le cortex surrénal comme en atteste l'involution peu marquée de la fasciculée chez les animaux, il était très difficile de retenir ces résultats comme valables.

3°) 3^e SÉRIE. *Cortisone injectée à l'âge de 25 à 34 jours pendant 8 jours* (expérience réalisée en mars 1958).

Deux lots de souris femelles vierges de souche RAP fournies par le C.N.R.S., âgées de 25 à 34 jours au début de l'expérience et de poids corporels équivalents. Dans le lot traité, les souris reçoivent chaque jour pendant 8 jours consécutifs des doses croissantes de cortisone, ainsi un mg par jour pendant les deux premiers jours, puis deux mg par jour pendant les deux jours suivants, puis 3 mg par jour pendant les quatre derniers jours ; certaines souris, en raison de leur poids corporel plus faible, ont reçu de plus petites doses. La dose totale est de 19 mg de cortisone en 8 jours pour 8 animaux sur 10 ; elle est de 12 mg pour deux animaux. Les souris sont sacrifiées au bout de 10 jours, deux jours après la dernière injection. Trois souris sont mortes en cours d'expérience et ne sont pas utilisées dans les résultats ; donc dans cette série les souris ont bien résisté à de fortes doses de cortisone.

Comme l'indique le tableau 15, la cortisone a provoqué chez ces individus l'arrêt complet du développement corporel et par rapport aux témoins une diminution très importante des poids surrénaliens : différences de — 53,4 % pour le poids surrénalien absolu et différence de — 40 % pour le poids surrénalien relatif, toutes deux hautement significatives. On peut considérer que la cortisone arrête, dès les premiers jours de l'injection, à la fois le développement du corps et le développement des glandes surrénales. Le cortex surrénal a la structure suivante chez les témoins et chez les traités.

a) *Chez les souris témoins* : la fasciculée est large avec de beaux spongiocytes. La zone X occupe un tiers à la moitié de la largeur du cortex surrénal ; les cellules sont bien stimulées, éosinophiles ; on constate des expansions intramédullaires de la zone X. Bien que ces souris soient jeunes (34 à 43 jours au sacrifice) il existe déjà quelques vacuoles lipidiques dans la zone X, petites et isolées parmi les cellules actives, ou formant quelques groupes cellulaires en certains endroits ; ces rares vacuoles sont soudanophiles. Dans cette série, et aussi en raison de la souche de souris (RAP), il semble que le processus de dégénérescence lipidique apparaisse très précocement.

b) *Chez les souris traitées* : la glomérulée est normale ou plus large que chez les témoins. La zone fasciculée est étroite, avec des cellules petites éosinophiles qui perdent plus ou moins l'aspect spongieux. La zone X occupe une largeur comparable à celle des témoins, deux cinquièmes à la moitié ; la structure histologique de la zone X est très variable suivant chaque individu. Chez certains animaux, la zone X est intacte avec des cellules bien stimulées et éosinophiles ; chez d'autres il y a un petit nombre de vacuoles lipidiques dans la zone X ; ces vacuoles forment des groupes isolés plus fréquents et

TABLEAU 15

Poids du corps et poids surrénaliens chez les souris traitées par la Cortisone pendant 8 jours. Différences (en p. 100), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour les poids surrénaliens entre les souris traitées et les souris témoins.

LOTS (3 ^e série)	DOSE TOTALE DE CORTISONE (mg)	AGE (jours)		POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉ- NALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRÉ- NALIEN RELATIF
		Début	Sacrifice	Début	Sacrifice		
Traités	12 à 19 mg	25 34	34 43	17,1 ± 1,1	16,1 ± 1,1	1,5 ± 0,1	1,90 ± 0,13
Témoins		25 34	34 43	16,6 ± 1,3	21,8 ± 0,8	3,4 ± 0,3	3,17 ± 0,22

LOTS COMPA- RÉS	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU			POIDS SURRÉNALIEN RELATIF		
	Différence %	t	p	Différence %	t	p
Traités / Témoins	— 53,4	5,13	p < 0,001	— 40,0	4,38	p < 0,001

plus larges chez trois individus ; chez un animal la zone X présente une dégénérescence lipidique complète qui a envahi toute la zone. Chez certains animaux la zone X lance des prolongements cellulaires actifs dans la médullaire.

Sur l'ensemble de cette série, la zone X paraît atteinte, chez les souris traitées par la cortisone, par un processus de vacuolisation lipidique plus important que chez les témoins, mais il est très difficile de l'affirmer car chez les traités certains individus ont une zone X intacte et chez les témoins la zone X ne présente pas le grand développement que l'on pouvait attendre à cet âge et qui est probablement dû à la souche utilisée (RAP).

4°) 4^e SÉRIE. *Cortisone injectée à l'âge de 36 jours pendant 7 jours* (expériences réalisées en avril 1957).

Deux lots de souris femelles vierges, de souche Swiss probable (élevage de Meaux), âgées de 35 jours, dont le poids corporel est de 17,3 g pour les traités et de 14,0 g pour les témoins. Dans le lot traité, les souris reçoivent chaque jour et pendant 7 jours consécutifs, un mg de cortisone pour 20 g de poids corporel (dose totale de 5 à 7 mg). Les animaux sont sacrifiés deux jours après la dernière injection à l'âge de 43 jours, date à

laquelle la zone X est normalement bien développée ; un animal sur 10 mort en cours d'expérimentation n'a pas été étudié.

La cortisone a produit en 7 jours une diminution du poids surrénalien qui, par rapport aux témoins, est de — 35,3 % et hautement significative ($p < 0,001$) (voir tableau n° 16).

L'examen histologique et histochimique a donné les résultats suivants :

a) *Chez les souris témoins* : la zone X occupe un tiers du cortex surrénal ; ses cellules sont bien stimulées ; il n'y a pas de vacuolisation dans la zone.

b) *Chez les souris traitées* : la glomérulée est bien développée, ses cellules sont volumineuses. La fasciculée n'est pas le siège de grandes modifications par rapport aux témoins ; elle est large, les spongiocytes sont légèrement plus petits et plus éosinophiles que chez les témoins ; la charge en lipides soudanophiles est comparable à celle de la fasciculée des souris témoins.

La zone X a une structure variable suivant les individus. Chez deux individus sur

TABLEAU 16

Poids du corps et poids surrénalien absolu chez les souris traitées par la Cortisone pendant 7 jours à l'âge de 35 jours (4^e série) et à l'âge de 72 jours (5^e série). Différences (en p. 100), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour le poids surrénalien entre les souris traitées et les souris témoins.

Séries	LOTS	DOSE TOTALE DE CORTI- SONE (mg)	AGE (jours)		POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU	
			Début	Sacrifice	Début	Sacrifice	Moyenne (mg)	Compa- raison Traités / Témoins
4 ^e série	Traités	5-7 mg	35	43	17,3 ± 0,6	15,3 ± 0,7	2,9 ± 0,1	— 35,3 % t = 6,4
	Témoins		35	43	14,0 ± 1,2	19,2 ± 1,1	4,5 ± 0,3	p < 0,001
5 ^e série	Traités	7 mg	72	79	26,4 ± 1,7	22,6 ± 1,3	3,0 ± 0,2	— 46,0 % t = 6,5
	Témoins		72	79	25,4 ± 1,4	27,3 ± 1,4	5,6 ± 0,3	p < 0,001

neuf, la zone X a pratiquement disparu, il n'y a pas de vacuoles sur son emplacement. Chez quatre souris on retrouve une zone X dont les cellules sont normales sans atteinte vacuolaire et qui occupe une largeur assez faible dans le cortex, un tiers à un sixième seulement. Chez trois animaux la zone X qui s'étend sur un cinquième à la moitié du cortex, est le siège d'un important processus de vacuolisation qui touche une grande partie de la zone X ; dans ce cas l'étude histochimique montre que la zone X présente sur un fond de soudanophilie diffuse plus important que chez les témoins, des amas très soudanophiles de taille plus ou moins grande qui correspondent aux vacuoles. Ce processus de vacuolisation lipidique de la zone X est très net chez seulement 25 % des individus, alors qu'il n'a pas été noté chez les témoins correspondants.

5°) 5° SÉRIE. *Cortisone injectée à l'âge de 72 jours pendant 7 jours* (expérience réalisée en janvier 1957).

Deux lots de souris femelles vierges adultes, de souche Swiss probable (élevage de Meaux), âgées de 72 jours, dont le poids corporel est de 26,4 g pour les traités et de 25,4 g pour les témoins. Dans le lot traité, les souris reçoivent chaque jour en injection sous-cutanée un mg de cortisone par animal pendant sept jours consécutifs (dose totale de 7 mg). Les animaux sont sacrifiés au 8° jour, un jour après la dernière injection, à l'âge de 79 jours, date à laquelle la zone X présente normalement des phénomènes d'invololution assez avancés, par dégénérescence lipidique chez la femelle. Trois souris mortes sur dix au cours de l'expérimentation n'ont pas été étudiées.

La cortisone a produit en 7 jours, chez ces animaux qui sont adultes, une baisse du poids surrénalien absolu, qui par rapport aux témoins est de l'ordre de — 46 % et hautement significative ($p < 0,001$) (voir tableau n° 16).

De l'examen histologique et histochimique du cortex surrénal on peut retenir les résultats suivants :

a) *Chez les souris témoins* : la zone X est très petite, elle n'occupe plus qu'un cinquième à un sixième du cortex en largeur ; chez deux individus elle est complètement involuée ; bien que la zone X soit réduite en épaisseur ses cellules sont larges et stimulées ; dans la presque totalité des cas il n'y a pas de vacuoles lipidiques dans les zones X, sauf chez un seul individu où elles sont d'ailleurs très peu nombreuses. La glomérulée et la fasciculée sont bien développées.

b) *Chez les souris traitées* : la glomérulée est intacte ; la fasciculée ne semble guère modifiée par la cortisone, elle est large, fortement soudanophile, mais les spongiocytes sont toutefois plus petits que chez les témoins.

Sur les sept individus étudiés la zone X a une structure variable : chez deux animaux la zone X est intacte, avec de belles cellules, occupant les deux tiers du cortex chez un individu et seulement un tiers chez l'autre. Chez deux souris, la zone X a complètement disparu, un reliquat conjonctif marquant son emplacement. Enfin chez trois souris, ce qui représente 43 % des individus, la zone X est le siège d'une dégénérescence lipidique caractéristique : en effet, la zone X, qui est aussi large que chez les témoins (un tiers à la moitié du cortex), contient des vacuoles graisseuses de grand diamètre (50 à 100 μ) ; ces vacuoles, disséminées ou groupées en amas au sein de plages cellulaires normales, sont nombreuses ; chez deux animaux elles envahissent entièrement la zone X qui ne conserve que quelques cellules normales au contact de la médullaire. La coloration des lipides par le Soudan III montre que ces vacuoles sont remplies de lipides ; elles représentent le stade terminal de la transformation graisseuse que doivent subir les cellules de la zone X ; cette vacuolisation lipidique n'intéresse que la zone X, elle n'a pas été retrouvée dans les autres zones.

EN CONCLUSION des séries 3, 4 et 5, dans lesquelles la cortisone a été injectée pendant une durée assez brève (7 à 8 jours), on peut retenir les faits suivants :

— Il semble que chez les jeunes souris, âgées de 25 à 45 jours, date à laquelle la zone X est normalement bien développée, la cortisone produise, chez certains individus, mais non chez tous, une apparition précoce du processus de vacuolisation lipidique ; ce phénomène, n'est pas plus accentué avec les fortes doses de cortisone (série 3) qu'avec des doses relativement faibles (4^e série).

— Chez les souris femelles adultes, âgées de 72 jours, la cortisone paraît augmenter la fréquence et l'importance du processus de vacuolisation lipidique qui se rencontre normalement à cet âge (série 5).

— Dans les trois séries, la cortisone ne provoque pas une involution marquée de la zone fasciculée, ce qui est probablement dû à la brièveté du traitement.

— Mais, comme d'une part, dans les deux premières séries, nous n'avons pas constaté de modifications au niveau de la zone X après traitement par la cortisone et que d'autre part, dans les séries 3, 4 et 5 le processus d'involution lipidique ne touche pas tous les animaux traités et se retrouve, bien qu'à un degré moindre, chez certains témoins (*), il nous a paru nécessaire de refaire d'autres séries expérimentales, dans le but de préciser l'action des longs traitements par la cortisone, à la fois chez de très jeunes souris et chez des souris plus âgées, ainsi que de comparer les effets sur la zone X de l'hydrocortisone et de la cortisone.

6°) 6^e SÉRIE. *Hydrocortisone et cortisone injectées à la souris adulte pendant 7 jours et pendant 30 jours* (expériences réalisées en mars 1959).

L'expérimentation de cette 6^e série a pour but de préciser si les corticostéroïdes, cortisone et hydrocortisone, sont capables d'augmenter le processus de dégénérescence lipidique qui apparaît spontanément chez la souris femelle à partir de l'âge de 40 jours ; c'est la raison pour laquelle les souris ont été sacrifiées à l'âge de 65 jours, date à laquelle le processus de vacuolisation débute normalement dans la zone X de la souche Swiss, après un traitement soit court de 7 jours, soit long de 30 jours.

a) *Hydrocortisone et cortisone injectées à l'âge de 35 jours pendant 30 jours* (lots 2, 3 et 1).

Trois lots de souris femelles vierges, de souche Swiss, fournies par le C.N.R.S., âgées de 32 à 36 jours au début de l'expérimentation, provenant du même élevage et nées à la même époque, à quelques jours près ; dans les lots traités, les souris reçoivent soit de l'hydrocortisone, soit de la cortisone, à la dose d'un mg pour 20 g de poids corporel par injection sous-cutanée chaque jour pendant 30 jours consécutifs ; toutefois, étant donné les effets nocifs de ces hormones, nous avons été obligé d'interrompre chez plusieurs individus le traitement pendant une semaine pour garder les animaux vivants ; d'autres ont été sacrifiés avant 30 jours en raison de leur mauvais état général, à 15 et à 18 jours, en particulier dans le lot 2 traité par la cortisone ; certains individus morts ont été étudiés au point de vue histologique. Ainsi, à cause de l'action nocive des corticostéroïdes utilisés à la dose d'un mg/20 g de poids corporel et aussi à cause du poids de

(*) Il faut remarquer que chez les témoins de la 5^e série, la zone X est très petite et involuée. Mais si à ce stade et chez ces animaux nous n'avons pas constaté de vacuoles lipidiques dans la zone X, il se pourrait qu'étant donné l'involution très avancée de la zone X, le processus lipidique ait déjà eu lieu chez ces souris et ait été remplacé par la zone conjonctive terminale et résiduelle. Comme la durée de l'involution est variable suivant chaque individu, on pourrait admettre que chez les animaux traités, la cortisone a simplement retardé le phénomène.

TABLEAU 17

Poids du corps, poids surrénalien, état cellulaire de la zone X, importance de la vacuolisation dans la zone X, chez les souris femelles, traitées par l'Hydrocortisone et par la Cortisone, pendant 8 jours et pendant 30 jours ; sacrifiées à l'âge de 63-65 jours.

LOTS DE LA 6 ^e SÉRIE	DOSE TOTALE D'HORMONE (mg)	DURÉE DU TRAITE- MENT (jours)	N° DE L'ANIMAL	POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRENALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRENALIEN RELATIF	ZONE X	
				Début	Sacri- fice			Etat	Vacuoli- sation
<i>Lot 1</i> Témoins			320	26,0	33,0	5,6	3,99	Large — stimulée	0
			321	19,5	25,7	5,0	3,89	Large — stimulée	0
			322	19,7	30,2	4,1	2,71	Involuée	+
			323	21,3	26,3	3,7	2,85	Involuée	+
			324	11,2	20,0	3,8	3,85	Large — stimulée	0
			325	22,7	33,0	4,5	2,75	Moyenne — stimulée	+
			326	22,0	27,8	5,5	3,92	Large — stimulée	0
			327	20,1	24,0	3,9	3,20	Moyenne — stimulée	+
			328	16,6	26,5	4,0	3,0	Large — stimulée	0
Moyennes				19,9 + 1,3	27,3 ± 1,4	4,4 ± 0,2	3,29 ± 0,11		
<i>Lot 2</i> Hydro- cortisone 1 mg/20g/2j. pendant 30 j.	10	18	300*	25,7	18,1	2,0	2,21	Large — stimulée	0
	7,2	15	301*	18,5	13,2	1,8	2,72	Atrophie complète	0
	8	15	303*	20,3	20,2	2,2	2,22	Involuée	0
	15	30	304	23,1	25,0	2,0	1,60	Atrophie complète	0
	9	30	305	17,8	22,5	1,7	1,55	Atrophie complète	0
	8	15	306*	20,4	15,7	2,3	2,99	Large — stimulée	0
Moyennes				20,9 ± 1,1	19,1 ± 1,7	2,0 ± 0,1	2,23 ± 0,23		

(*) Souris mortes en cours d'expérimentation.

TABLEAU 17 (suite)

LOTS DE LA 6 ^e SÉRIE	DOSE TOTALE D'HORMONE (mg)	DURÉE DU TRAITE- MENT (jours)	N ^o DE L'ANIMAL	POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRÉNALIEN RELATIF	ZONE X	
				Début	Sacri- fice			Etat	Vacuoli- sation
Lot 3 Cortisone 1 mg/20g/2j pendant 30 j.	18	30	310	25,7	24,3	2,7	2,26	Large	++ + +
	15,5	30	311	22,3	22,2	2,5	2,24	Large — stimulée	0
	13	30	312	17,3	20,2	2,0	2,02	Involuée	++ + +
	16	30	313	21,4	29,0	2,0	1,41	Petite	0
	10	30	314	18,3	21,2	2,2	2,12	Dégénér. lipidique	++ + +
	15	27	315*	22,3	21,0	2,5	2,38	Large — stimulée	++ +
	14,6	30	316	20,6	22,4	1,8	1,65	Très petite	0
	15	30	317	20,7	24,1	2,4	1,99	Atrophie	++ + +
	14	30	318	19,4	23,9	1,7	2,38	Atrophie complète	0
		30		20,7 ± 0,9	23,4 ± 0,9	2,2 ± 0,1	1,94 ± 0,11		
Moyennes									
Lot 4 Hydro- cortisone 1 mg/20g/j pendant 7 j.	12	8	329	34,7	34,5	4,2	2,43	Large — stimulée	+
	8	8	330	23,2	21,2	3,5	3,27	Large — stimulée	+
	10,5	8	331	30,5	30,2	2,9	1,95	Très petite	++ + +
	9,6	8	332	28,5	30,0	2,3	1,56	Involuée	0
	8,4	8	333	24,2	23,3	2,8	2,44	Large — stimulée	0
	10,1	8	334	29,7	29,7	3,4	2,28	Moyenne — stimulée	0
	8	8	335	23,5	23,0	3,5	3,08	Large — stimulée	+
	9	8	336	25,7	25,0	2,1	1,68	Atrophie	0
	8,2	8	337	23,0	20,3	2,6	2,6	Moyenne — involution	0
		8		27,0 ± 1,3	26,3 ± 1,6	3,0 ± 0,2	2,36 ± 0,19		
Moyennes									

(*) Souris mortes en cours d'expérimentation.

TABLEAU 17 (suite)

LOTS DE LA 6 ^e SÉRIE	DOSE TOTALE D'HORMONE (mg)	DURÉE DU TRAITE- MENT (jours)	N ^o DE L'ANIMAL	POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRENÉALIE ABSOLU (mg)	POIDS SURRENÉALIE RELATIF	ZONE X	
				Début	Sacri- fice			Etat	Vacuoli- sation
Lot 5 Cortisone 1 mg/20g/j pendant 7 j.	6,6	8	319*	20,6	15,4	2,5	3,30	Moyenne — stimulée	0
	10	8	338	29,1	27,5	4,2	3,05	Large — stimulée	0
	8	8	339	23,8	22,5	4,4	3,95	Large — stimulée	0
	9,2	8	340	27,5	26,9	4,6	3,45	Large — stimulée	0
	7	8	341	21,5	25,0	3,1	2,48	Involuée	++
	9	8	342	25,6	25,3	3,4	2,68	Moyenne — stimulée	++
	8,4	8	343	26,6	28,0	3,1	2,25	Atrophie complète	+
	10,5	8	344	31,8	30,7	3,5	2,31	Moyenne — stimulée	++
	8,4	8	345	24,2	23,2	3,5	3,01	Large — stimulée	++
	9,2	8	346	28,8	27,8	3,0	2,19	Large — stimulée	++
				26,5 ± 1,1	26,3 ± 0,8	3,6 ± 0,2	2,81 ± 0,20		
Moyennes		8							

(*) Souris mortes en cours d'expérimentation.

chaque individu, les doses totales d'hormones injectées aux différents animaux sont assez variables (voir tableau 17). Aux mêmes doses, l'action nocive de l'hydrocortisone est très supérieure à celle de la cortisone. Les souris sont sacrifiées à l'âge de 62 à 66 jours, sauf dans le lot 2, où certains animaux sont morts à l'âge de 45 à 50 jours.

1. — *Souris témoins* (lot 1).

La zone X est large et bien stimulée chez 7 animaux sur 9 ; chez deux individus elle est involuée. Bien que ces souris soient sacrifiées à l'âge de 62 à 67 jours, la vacuolisation est rare dans la zone X ; chez quatre individus on note la présence de quelques

TABLEAU 18

Différences (en p. 100), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour les poids surrénaliens entre les souris traitées par l'Hydrocortisone et la Cortisone pendant 7 et 30 jours et les souris témoins.

LOTS COMPARÉS DE LA 6 ^e SÉRIE	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU			POIDS SURRÉNALIEN RELATIF		
	Diffé- rence en %	t	p	Diffé- rence en %	t	p
Lot 2 / Lot 1 Hydrocortisone 30 jours Témoins	— 54,9	7,98	$p < 0,001$	— 32,2	3,78	$0,001 < p < 0,01$
Lot 3 / Lot 1 Cortisone 30 jours Témoins	— 50,2	8,52	$p < 0,001$	— 40,0	6,61	$p < 0,001$
Lot 4 / Lot 1 Hydrocortisone 7 jours Témoins	— 36,6	4,43	$p < 0,001$	— 28,2	3,72	$0,001 < p < 0,01$
Lot 5 / Lot 1 Cortisone 7 jours Témoins	— 18,8	2,61	$0,01 < p < 0,02$	— 14,0	1,92	$0,05 < p < 0,1$

vacuoles dans la zone X, chez les autres il n'y a pas de vacuoles lipidiques. On est donc en présence d'un lot dans lequel la vacuolisation débute à peine, ce qui paraît un argument de grande valeur pour juger l'action des corticostéroïdes sur le processus de vacuolisation de la zone X.

2. — *Hydrocortisone* (lot 2).

Sur dix individus, quatre sont morts rapidement après les premières injections et n'ont pas été étudiés. Deux seulement sont parvenus à supporter un traitement de 30 jours et ont été sacrifiés le lendemain de la dernière injection, à l'âge de 65 jours, après une interruption d'une semaine au milieu du traitement. Quatre souris sont mortes en cours de traitement après 15 à 18 jours. Les doses totales varient entre 7,2 mg et 15 mg d'hydrocortisone.

L'hydrocortisone a produit, après ce long traitement, une diminution très importante des poids surrénaliens, qui par rapport aux témoins est statistiquement significative (voir tableau 18).

Au point de vue histologique et histochimique la fasciculée de tous les individus présente une involution plus ou moins caractéristique. Quant à la zone X, elle est atrophiée complètement chez 4 individus sur 6 ; chez deux autres elle est large et bien stimulée. Dans aucun des six cas, nous n'avons constaté la présence de vacuoles lipidiques dans la zone X ou sur son emplacement résiduel. Mais chez les quatre souris dépourvues de zone X, on ne peut pas affirmer que ce n'est pas un processus de vacuolisation lipidique qui a abouti progressivement à la disparition complète de la zone X.

3. — *Cortisone* (lot 3).

Sur 10 individus, un est mort rapidement et n'a pas été étudié ; un individu est mort après 27 jours de traitement ; les 8 autres ont supporté le traitement pendant 30 jours et ont été sacrifiés deux jours après la dernière injection, à l'âge de 62 à 66 jours ; la dose totale varie entre 10 et 18 mg de cortisone.

Dans ce lot, les injections de cortisone ont été pratiquées chaque jour pendant la première semaine, puis, suivant la réaction des individus, elles ont été espacées chaque deux ou trois jours ; nous avons pu ainsi maintenir en vie huit souris pendant 30 jours.

Comme l'hydrocortisone, la cortisone entraîne au bout de 30 jours, une diminution très importante des poids surrénaliens, qui par rapport aux témoins correspondants est statistiquement significative (voir tableau 18).

Morphologiquement le cortex surrénal est le siège des modifications suivantes par rapport aux témoins : la glomérulée est large et bien stimulée. La fasciculée est réduite en largeur, les spongiocytes sont plus petits et plus éosinophiles, ils paraissent moins actifs que chez les témoins ; toutefois, on ne peut dire que la fasciculée soit profondément atrophiée. La structure de la zone X varie suivant les individus : chez 2 individus sur 9 elle est large et bien stimulée sans vacuoles ; chez 3 individus elle est très petite ou complètement atrophiée sans vacuoles ; chez quatre souris la zone X est le siège d'une importante vacuolisation : un individu présente une dégénérescence lipidique totale, chez 2 autres la zone X est involuée mais il y a de nombreuses vacuoles sur son emplacement ; chez un individu la zone X encore large est attaquée par de nombreuses vacuoles lipidiques. Ainsi, par rapport aux témoins, le processus de vacuolisation lipidique paraît nettement augmenté par la cortisone après un long traitement.

b) *Hydrocortisone et cortisone injectées à l'âge de 53 à 58 jours pendant 7 jours.* (Lots 4, 5 et 1).

Trois lots de souris femelles, de souche Swiss fournies par le C.N.R.S. en même temps que les lots précédents, de même âge et de poids équivalents. Le lot 1 sert de

témoin pour les deux expériences de la série 6. Dans les deux lots traités, les souris reçoivent, à partir de l'âge de 52 à 58 jours, un mg par 20 g de poids corporel, soit de cortisone, soit d'hydrocortisone, chaque jour en injection sous-cutanée, pendant 7 jours consécutifs ; les souris sont sacrifiées au 8^e jour de traitement, un jour après la dernière injection à l'âge de 60 à 65 jours. Les doses totales sont de 8 à 12 mg pour l'hydrocortisone et de 6,6 à 10,5 mg pour la cortisone. Une seule souris est morte à la fin du traitement par la cortisone au 8^e jour, toutes les autres ont supporté les corticostéroïdes pendant ce traitement relativement court et probablement aussi en raison de leur âge plus avancé au début du traitement (*).

1. — *Hydrocortisone* (lot 4).

Bien que donnée pendant une durée de 7 jours, l'hydrocortisone a produit une diminution importante des poids surrénaliens : — 36,6 % pour le poids surrénalien absolu et — 28,2 % pour le poids surrénalien relatif, statistiquement hautement significative par rapport aux témoins (tableau 18).

Le cortex surrénal a la structure suivante : glomérulée normale ; fasciculée légèrement involuée, les spongiocytes sont plus petits et moins actifs que chez les témoins. La structure de la zone X est assez variable : sur neuf souris, cinq ont une zone X large et bien stimulée, chez deux individus la zone X est atrophiée ou en involution avancée sans vacuoles ; chez une souris la zone X est très petite, mais sur son emplacement il y a de nombreuses vacuoles lipidiques. Chez trois individus dont la zone X est large on constate l'apparition de quelques vacuoles. Par rapport aux témoins, qui sont de même âge, il ne semble pas, à part un individu, que l'hydrocortisone, donnée pendant 7 jours, ait augmenté d'une manière caractéristique le processus de vacuolisation lipidique.

2. — *Cortisone* (lot 5).

La cortisone entraîne en 7 jours une baisse des poids surrénaliens, qui est toutefois moins nette que dans le lot traité par l'hydrocortisone ; par rapport aux témoins, la différence est de — 18,8 % pour le poids surrénalien absolu et statistiquement significative, et de — 14 % pour le poids surrénalien relatif à la limite de la signification (voir tableau 18).

De l'examen histologique et histochimique, il ressort que la zone glomérulée n'est pas modifiée alors que la fasciculée, plus étroite que chez les témoins, présente les signes d'une involution moyennement marquée. L'état de la zone X varie considérablement suivant les individus : sur 10 souris de ce lot, 8 ont une zone X large, dont les cellules sont bien stimulées ; chez une souris la zone X est atrophiée complètement avec quelques vacuoles résiduelles, chez un autre individu la zone X est involuée avec d'assez nombreuses vacuoles. Sur 10 individus, six ont des vacuoles lipidiques dans la zone X, groupées en amas plus ou moins volumineux au sein des cellules intactes chez 4 souris, alors que chez deux souris où la zone X est très réduite, la présence de ces vacuoles atteste d'un processus de dégénérescence lipidique antérieur.

Par rapport aux témoins, il semble que la cortisone ait accentué le processus de vacuolisation lipidique de la zone X, bien que tous les individus ne soient pas touchés.

7°) 7^e SÉRIE. *Hydrocortisone et cortisone injectées à l'âge de 25 jours pendant 19 jours* (expériences réalisées en février 1960).

L'expérimentation de cette série a pour but de vérifier si les corticostéroïdes, hydrocortisone et cortisone, injectés au très jeune animal pendant un long traitement,

(*) Il est évident que la mortalité a été nettement plus importante chez les jeunes individus traités par la cortisone que chez les adultes.

avant l'âge de 45 jours, sont capables de provoquer la dégénérescence lipidique au moment où la zone X est en plein développement. C'est la raison pour laquelle les corticostéroïdes ont été administrés entre 25 et 45 jours, date à laquelle l'involution lipidique n'a pas commencé dans la zone X de la souris femelle vierge.

a) *Techniques.*

Trois lots de souris femelles vierges, de souche Swiss, fournies par le C.N.R.S., âgées de 24 à 27 jours au début de l'expérience, et de poids équivalent, nées à la même époque, à quelques jours près.

Les souris traitées reçoivent les hormones de la manière suivante :

1) Un lot de 16 souris (lot 2) est traité par l'*hydrocortisone* à la dose d'un mg pour 20 g de poids corporel, en injection sous-cutanée, une fois tous les 2 ou 3 jours pendant la première semaine et à la dose de 0,5 mg pour 20 g de poids en une injection une fois tous les 2 ou 3 jours pendant les 10 derniers jours du traitement. Etant donné l'âge de ces jeunes souris et en raison de l'état de dénutrition extrême constaté quelques jours après les premières injections, nous avons dû interrompre le traitement momentanément chez plusieurs souris pour essayer de les maintenir en vie ; les doses totales d'hydrocortisone varient de 2,5 mg à 6,3 mg (voir tableau 19).

2) Un lot de 15 souris (lot 3) est traité par la *cortisone*, à la dose de 1,5 mg pour 20 g de poids corporel, en injection sous-cutanée, une fois tous les 2 ou 3 jours pendant la première semaine, et à la dose d'un mg pour 20 g de poids en une injection tous les 2 ou 3 jours pendant les 10 derniers jours du traitement. Comme dans le lot précédent, nous avons dû interrompre le traitement chez certains individus pendant 4 ou 5 jours au milieu de l'expérimentation.

Les souris sont sacrifiées un jour ou deux après la dernière injection, après 19 jours de traitement, à l'âge de 42 à 45 jours.

b) *Résultats.*

1. — *Souris témoins* (lot 1).

Le cortex surrénal présente une structure normalement rencontrée à l'âge de 45 jours pour les 3 zones. La glomérulée et la fasciculée sont bien développées. La zone X est très large (un tiers à deux tiers du cortex) chez tous les animaux ; dans tous les cas elle est le siège d'une très forte stimulation cellulaire. Chez 7 souris sur 8, on trouve quelques rares vacuoles lipidiques disséminées dans la zone X.

2. — *Hydrocortisone* (lot 2).

8 animaux sur 16 sont morts rapidement et n'ont pas été étudiés ; 1 est mort à 10 jours et 1 autre à 17 jours de traitement, ils ont été examinés. 6 souris ont survécu 19 jours. Comme dans les lots précédents, l'hydrocortisone après un long traitement produit une baisse très importante des poids surrénaliens, hautement significative par rapport aux témoins (voir tableau 20). D'autre part, on voit bien dans le tableau 19 que l'hydrocortisone inhibe complètement le développement somatique de ces jeunes souris, ce qui confirme les nombreuses données apportées sur ce sujet (voir Canguilhem, 1958). De l'examen histologique et histochimique, on peut retenir que la zone glomérulée n'est pas modifiée. La zone fasciculée est le siège d'une involution prononcée, qui chez certains individus aboutit à une importante atrophie.

L'état de la zone X est variable d'un individu à l'autre comme on peut le voir dans le tableau 19, chez les 8 souris étudiées sur les 16 du lot. Chez 6 souris sur 8 la zone X est large, bien stimulée avec de nombreux prolongements et quelques rares vacuo-

TABLEAU 19

Poids du corps, poids surrénaliens, état cellulaire de la zone X, importance de la vacuolisation dans la zone X, chez les souris femelles, traitées par l'Hydrocortisone et par la Cortisone, pendant 19 jours, de l'âge de 24 à 27 jours à l'âge de 42 à 45 jours.

LOTS DE LA 7 ^e SÉRIE	DOSE TOTALE D'HORMONE (mg)	DURÉE DU TRAITE- MENT (jours)	N° DE L'ANIMAL	POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRÉNALIEN RELATIF	ZONE X	
				Début	Sacri- fice			Etat	Vacuoli- sation
Lot 1 Témoins			560	16,5	22,5	3,6	3,20	Large — stimulée	±
			561	21,5	27,5	4,6	3,34	Large — stimulée	0
			563	17,5	22,5	3,6	3,20	Large — stimulée	±
			564	21,0	23,2	3,6	3,06	Large — stimulée	±
			565	16,5	20,5	4,3	4,24	Large — stimulée	±
			566	18,5	25,2	4,7	4,30	Large — stimulée	±
			567	14,0	23,0	3,5	3,04	Large — stimulée	±
			568	14,5	22,0	4,2	3,86	Large — stimulée	±
Moyennes				17,5 ± 0,9	22,9 ± 0,7	4,0 ± 0,1	3,53 ± 0,18	Très forte stimulation	
Lot 2 Hydro- cortisone 1 mg/20g/2 j pendant 17 j.	5,2	17	571*	18,0	16,0	3,0	2,90	Large — stimulée	0
	6,3	19	572	19,0	20,2	3,0	3,01	Large — dégén. lipid.	+
	5,8	19	573	17,5	19,0	2,5	2,63	Large — stimulée	+
	2,5	10	575*	15,5	19,0	1,5	1,63	Moyenne — stimulée	+
	5,8	19	577	17,0	15,4	1,4	1,81	Large — stimulée	+
	5,8	19	578	17,0	14,0	1,9	2,78	Large — stimulée	0
	6,3	19	580	19,5	14,5	1,5	2,06	Moyenne — involu- tion	±
	3,9	19	584	13,5	13,1	1,1	1,67	Large — stimulée	0
Moyennes				17,5 ± 0,4	16,4 ± 1,3	2,0 ± 0,2	2,31 ± 0,20		

(*) Souris mortes en cours d'expérimentation.

TABLEAU 19 (suite)

LOTS DE LA 7 ^e SÉRIE	DOSE TOTALE D'HORMONE (mg)	DURÉE DU TRAITE- MENT (jours)	N ^o DE L'ANIMAL	POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRÉNALIEN RELATIF	ZONE X	
				Début	Sacri- fice			Etat	Vacuoli- sation
Lot 3 Cortisone 1 mg/20g/2 j pendant 17 j.	8,8	19	586	21,0	20,5	3,0	2,91	Large — stimulée	±
	8,8	19	587	20,0	19,5	2,5	2,56	Large — stimulée	++
	8,3	19	589	17,5	17,6	3,2	3,71	Moyenne	+++
	7,7	19	591	17,5	16,5	1,7	2,12	Large — stimulée	++
	8,7	19	592	19,5	20,5	2,6	2,58	Large — stimulée	++
	7,7	19	594	17,5	17,7	1,8	2,09	Large — stimulée	++
	7,2	19	595	18,0	20,0	1,4	1,45	Large — stimulée	+++
	9,8	19	596	19,0	16,5	1,5	1,87	Large — stimulée	+
	6,6	19	597	15,0	16,5	1,1	1,33	Large — stimulée	0
	6,0	19	599	12,5	12,8	1,5	2,34	Large — stimulée	0
Moyennes				17,1 ± 0,6	17,5 ± 0,7	1,9 ± 0,7	2,22 ± 0,60		

(*) Souris mortes en cours d'expérimentation.

TABLEAU 20

Différences (en p. 100), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour les poids surrénaliens entre les souris traitées par l'Hydrocortisone et par la Cortisone pendant 19 jours et les souris témoins.

LOTS COMPARÉS DE LA 7 ^e SÉRIE	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU			POIDS SURRÉNALIEN RELATIF		
	Diffé- rence en %	t	p	Diffé- rence en %	t	p
Lot 2/Lot 1 Hydrocortisone 19 jours Témoins	— 50,0	6,21	$p < 0,001$	— 34,8	4,41	$p < 0,001$
Lot 3/Lot 1 Cortisone 19 jours Témoins	— 51,1	6,68	$p < 0,001$	— 37,1	4,85	$p < 0,001$

les disséminées dans la zone X chez 2 individus seulement ; cet état est tout à fait comparable à celui des témoins. Chez un individu la zone X est large avec des cellules fortement stimulées particulièrement au contact de la médullaire, mais on constate d'assez nombreuses vacuoles lipidiques en certains endroits de la zone X. Enfin chez une seule souris, la zone X bien qu'occupant encore une largeur importante dans le cortex, est le siège d'une dégénérescence lipidique totale sur toute son étendue.

A part ces deux animaux, il est difficile dans ce cas d'affirmer que, par rapport aux témoins, l'hydrocortisone après un long traitement chez le jeune individu, ait produit la dégénérescence lipidique de la zone X.

3. — Cortisone (lot 3).

5 animaux sur 15 sont morts en cours de traitement et n'ont pas été étudiés. Comme l'hydrocortisone, la cortisone a provoqué un arrêt du développement pondéral des individus, et une diminution des poids surrénaliens, qui est de l'ordre de — 51,1 et — 37,1 par rapport aux témoins et hautement significative (voir tableau 20).

La structure du cortex surrénal est différente de celle du lot précédent, en particulier en ce qui concerne la zone X. La glomérulée est normale. La fasciculée présente une involution à peu près comparable à celle du lot traité par l'hydrocortisone. Chez 4 souris sur 10, la zone X est large, bien stimulée et sans vacuoles lipidiques comme chez les témoins. Chez les 6 autres individus, chez lesquels la zone X est encore large, les phénomènes de vacuolisation sont très importants.

— Ce n'est pas une vacuolisation complète de la zone X, mais il existe de nombreux groupes vacuolaires au sein des cellules intactes de la zone X. C'est au contact de

la médullaire que les cellules de la zone X non touchées par le processus de vacuolisation sont les plus actives. Il semble donc, que la cortisone, injectée pendant 19 jours, puisse chez les jeunes souris déclencher le processus de dégénérescence lipidique, qui toutefois n'aboutit pas à la dégénérescence totale de la zone X. Cependant, ce phénomène n'apparaît que chez 60 % des individus ; il n'est donc pas constant, ce qui introduit de grandes difficultés pour la compréhension des mécanismes qui régissent l'involution de la zone X (voir conclusion de la III^e partie).

8°) 8° SÉRIE. *Association Testostérone-Cortisone* (expériences réalisées en juillet 1956).

On sait que la testostérone produit très rapidement l'involution conjonctive de la zone X. Certains auteurs ayant prétendu que la cortisone s'opposait à l'action atrophiante de la testostérone sur la zone X de la souris (Sakiz, 1958 a), nous avons entrepris une telle expérimentation de la manière suivante :

a) *Techniques.*

Des souris femelles vierges, de souche Swiss probable (élevage de Meaux), âgées de 49 jours au début de l'expérience et de poids équivalent, sont divisées en 3 lots de 10 individus : un lot de témoin ; un lot qui reçoit quotidiennement 1 mg de propionate de testostérone pendant 7 jours, cinq de ces souris sont sacrifiées un jour après la dernière injection au 8^e jour et les cinq autres sont sacrifiées 10 jours après la dernière injection au 18^e jour ; un lot qui a reçu d'abord 1 mg de propionate de testostérone par jour pendant 7 jours, puis pendant les 8 jours suivants de 1,8 mg à 2,4 mg de cortisone par jour en injection sous-cutanée, ces souris sont sacrifiées deux jours après la dernière injection au 18^e jour, à l'âge de 66 jours ; les doses totales d'hormones sont de 7 mg de testostérone et 13 mg de cortisone.

TABLEAU 21

Poids du corps et poids surrénalien absolu chez les souris traitées par l'association Testostérone-Cortisone. Différences (en p. 100), valeur de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour le poids surrénalien entre les souris traitées et les souris témoins.

LOTS	DOSE TOTALE D'HOR- MONE (mg)	AGE (jours)		POIDS DU CORPS (mg)		POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU	
		Début	Sacrifice	Début	Sacrifice	Moyenne (mg)	Compa- raison Traités / Témoins
Témoins		49	66	17,9 ± 0,2	24,8 ± 1,1	4,3 ± 0,6	— 56,3 % t = 3,55
Traités Testostérone + Cortisone	7 mg 13 mg	49	66	22,5 ± 1,4	21,3 ± 0,9	1,9 ± 0,3	0,2 < p < 0,01

b) Résultats.

— Dans le lot qui a reçu uniquement de la testostérone, aussi bien chez les souris sacrifiées après 8 jours de traitement que chez les souris sacrifiées 10 jours après la dernière injection, on constate que la glomérulée est développée ; la fasciculée est large, avec des spongiocytes volumineux et clairs ; la zone X a complètement disparu ; sur son emplacement on trouve une zone conjonctive résiduelle.

— Dans le lot qui a reçu d'abord de la testostérone, puis de la cortisone, il y a une baisse très importante du poids surrénalien absolu (— 56,3 %) statistiquement significative par rapport aux témoins. Au point de vue structure histologique, le cortex surrénal est très mince, il est constitué principalement par une belle glomérulée, très large, hypertrophiée ; la fasciculée, réduite à quelques rangées cellulaires, possède quelques gros spongiocytes, mais un grand nombre d'entre eux sont en dégénérescence graisseuse. Il n'y a pas de zone X, une capsule conjonctive marque son emplacement.

Ainsi la cortisone, à la dose de 13 mg pendant 10 jours, a été incapable de faire réapparaître la zone X après un traitement préalable à la testostérone qui avait provoqué sa disparition. D'autre part on peut dire, d'après nos résultats, que la testostérone, donnée préventivement ne protège pas la fasciculée vis-à-vis de l'action nocive de la cortisone qui semble au contraire augmentée par un traitement à la testostérone préalable. Ceci infirme totalement les observations de Sakiz sur ce sujet (1958 a).

III. — CONCLUSIONS SUR L'ACTION DES CORTICOSTEROÏDES

Ce sont les contradictions apparues entre nos premiers travaux et ceux de Sakiz à propos de l'action de la cortisone sur la zone X de la souris, mais aussi la variabilité de nos propres résultats sur ce sujet, qui nous ont obligé à faire sept séries pour apporter des conclusions valables.

En effet, dans des notes préliminaires, nous avons constaté que la cortisone pouvait produire la dégénérescence lipidique de la zone X chez la femelle de souris (1957 a, 1958 a), alors que dans une expérimentation précédente nous avons remarqué que la cortisone ne paraissait pas modifier la zone X et même dans certains cas pouvait l'hypertrophier (1956). Par ailleurs, les observations de Sakiz, à la suite d'expériences réalisées par cet auteur sur le même sujet entre 1953 et 1957, étaient en faveur d'un effet stimulant de la cortisone et de l'hydrocortisone sur la zone X de la souris : pour cet auteur la cortisone injectée à la souris mâle castrée pendant une durée de traitement variant de 6 jours à 18 jours, produirait une hypertrophie de la zone X, bien que le volume de la zone X n'ait pas été évalué (1953) ; de même, la cortisone injectée pendant 7 à 15 jours chez la femelle vierge ne modifie pas la zone X ; elle est aussi incapable de s'opposer à l'involution de la zone X en cours de gestation ou après traitement par la testostérone (1955 a), ce qui confirme nos résultats sur ce point, et vont tout à fait contre l'hypothèse d'une stimulation de la zone X par la cortisone. Enfin, en 1957, ce même auteur, injectant de l'hydrocortisone et de la cortisone à des souris non gestantes âgées de 45 jours à 60 jours pendant 12 jours consécutifs, constate que la cortisone provoque une involution de la fasciculée plus importante que celle que réalise l'hydrocortisone, ce qui correspond sensiblement à nos propres résultats sur la fasciculée, mais, chose très curieuse, ne parle absolument pas de l'action de ces corticostéroïdes sur la zone X de ces animaux (1958 a) ; on est en droit de supposer que, si cet auteur, après avoir affirmé que la cortisone hypertrophiait la zone X, ne mentionne même pas les effets de cette hormone sur la zone X dans une expérimentation plus récente, c'est que probablement ces dernières observations ne confirmaient pas les premières.

Ceci se comprend, puisqu'il nous a fallu sept séries expérimentales pour aboutir à des conclusions, qui de toute manière, ne sont pas catégoriques sur ce point précis de la physiologie de la zone X.

Les faits essentiels de nos observations sur ce sujet peuvent être résumés de la manière suivante :

1) La cortisone et l'hydrocortisone ne stimulent pas la zone X. Si dans certains cas, où la zone X n'est pas modifiée par ce traitement, on a pu parler d'hypertrophie, c'est que les hormones produisant une involution plus ou moins marquée de la zone fasciculée, la zone X occupe une *place* relative dans l'ensemble du cortex surrénal plus importante que chez les témoins. D'autre part, il est certain que la cortisone est incapable, comme nous l'avons vu avec Sakiz, de s'opposer à l'action atrophiante de la testostérone sur la zone X, et que comme Sakiz l'a montré la cortisone ne peut s'opposer à l'involution de la zone X au cours de la gestation.

2) L'action des corticostéroïdes sur la zone X dépend de la dose injectée, de la durée du traitement et de l'âge de la souris. En effet, plus l'animal est jeune, moins il est résistant aux effets nocifs de la cortisone qui entraîne une mort rapide après les premières injections. Nous avons essayé d'étudier, en fonction de l'âge de l'animal, deux phénomènes en rapport avec les corticostéroïdes. Ces hormones sont-elles capables de produire l'involution de la zone X à l'âge où la zone X est en plein développement, et d'augmenter le processus de vacuolisation lipidique qui apparaît spontanément chez la souris femelle à partir de l'âge de 50 jours.

Il est évident que si les résultats sont négatifs ou douteux dans les 4 premières séries, c'est que la durée de traitement a été trop courte pour de trop jeunes animaux d'une part, et que dans la série où le traitement a été prolongé, pratiquement tous les individus ont succombé d'autre part.

Nos résultats apportés par les séries 5, 6 et 7 paraissent beaucoup plus satisfaisants. Leur analyse précise, animal par animal, montre que la cortisone (et à un degré bien moindre l'hydrocortisone) est capable, chez les souris femelles âgées de 50 à 65 jours, date à laquelle débute l'involution lipidique de la zone X, d'augmenter et d'activer ce processus de vacuolisation lipidique de la zone X, un long traitement de 30 jours produisant une vacuolisation plus nette qu'un court traitement de 7 jours.

D'autre part, ces mêmes séries apportent la preuve que chez la jeune souris femelle vierge âgée de moins de 45 jours, date à laquelle la zone X atteint son plein développement, la cortisone (et à un degré moindre l'hydrocortisone), peut provoquer la dégénérescence vacuolaire de la zone X.

3) Dans tous les cas il semble que l'action de la cortisone soit plus forte que celle de l'hydrocortisone sur la zone X et sur la zone fasciculée, bien que l'hydrocortisone produise une diminution pondérale de la surrénale aussi importante que la cortisone. La zone fasciculée paraît moins involuée après traitement par l'hydrocortisone et la vacuolisation lipidique de la zone X est beaucoup plus nette chez les souris traitées par la cortisone.

4) La dégénérescence vacuolaire de la zone X qui normalement fait involuer cette zone chez la femelle vierge est-elle due à la cortisone et A.C.T.H. agit-elle sur la zone X par l'intermédiaire d'une action directe de la cortisone sécrétée par la fasciculée sur la zone X au sein même de la surrénale ? Il est difficile de répondre affirmativement à ces deux hypothèses en se basant sur nos résultats.

D'abord, nous avons vu qu'A.C.T.H. produisait une involution conjonctive de la zone X, ce que ne réalisent pas les corticostéroïdes. Donc il semble bien que l'action involutrice d'A.C.T.H. ne puisse se faire que par l'intermédiaire des androgènes surrénaliens, chez la souris. Nous savons en effet, que chez le campagnol, la cortisone entraîne l'involution conjonctive de la zone X (Delost, 1954) et que chez cet animal un tel mécanisme est concevable. Ensuite, nous ne pouvons conclure de nos observations que la dégénéres-

cence vacuolaire de la zone X est due à la cortisone, car cette hormone, même injectée à des doses paraléthales et pendant de longs traitements ne peut produire l'involution lipidique de la zone X chez tous les animaux traités ; le pourcentage le plus élevé d'individus atteints de vacuolisation après traitement par la cortisone, fut seulement de 60 % ; si nous avions affaire à un processus normal, tous les individus devraient présenter le même phénomène ; il en est ainsi pour la testostérone qui à 100 % et très rapidement provoque l'involution conjonctive de la zone X chez la souris et chez les campagnols. Par le même raisonnement, chez les souris âgées de 65 jours la cortisone devrait provoquer la vacuolisation totale de la zone X chez tous les individus, puisqu'à cet âge ce processus débute spontanément ; or, nous avons vu que ce n'était pas le cas et que 50 % seulement des animaux étaient atteints par la vacuolisation.

De plus, un argument morphologique nous paraît de première importance. Si la cortisone était seule responsable des phénomènes de vacuolisation lipidique chez l'animal normal, elle devrait provoquer, quand on l'injecte, les premiers stades de cette involution lipidique de la zone X. On sait, en effet, que la dégénérescence vacuolaire n'apparaît pas brusquement dans la zone X, qu'elle est lentement progressive, qu'elle entraîne toute une série de stades au niveau de la cellule de la zone X, qui d'abord s'hypertrophie, puis se charge de vacuoles lipidiques petites, qui confluent ensuite pour former une volumineuse vacuole repoussant le noyau et le cytoplasme et que finalement la cellule est remplacée par une vacuole remplie de graisses ; normalement on rencontre au sein d'une même zone X les différents stades de cette vacuolisation lipidique. Or, chez les souris traitées par la cortisone ou l'hydrocortisone nous n'avons jamais rencontré ces premiers stades de l'involution lipidique, mais au contraire des vacuoles lipidiques vides, plus ou moins nombreuses, disséminées ou agglomérées en amas dans la zone X.

Aussi, en tenant compte de nos résultats et de cette dernière remarque, nous ne pensons pas que les corticostéroïdes soient normalement seuls responsables de la dégénérescence lipidique de la zone X chez la souris femelle vierge. Par contre, il faut donc admettre que les corticostéroïdes et plus spécialement la cortisone, sont capables, dans une certaine mesure, avec une variabilité individuelle importante, d'augmenter indirectement le processus de vacuolisation lipidique, sans le provoquer exclusivement.

L'hypothèse la plus vraisemblable est que la cortisone participe au mécanisme de la vacuolisation lipidique, sans être le seul facteur, mais plutôt un facteur, qui associerait ses effets aux hormones réellement responsables de la dégénérescence lipidique de la zone X, comme nous le verrons dans le chapitre suivant à propos de l'action des hormones thyroïdiennes sur la zone X.

5) Un phénomène particulier, constaté chez les animaux traités par les corticostéroïdes, nous paraît intéressant à signaler dans cette conclusion. Chez un grand nombre d'individus qui ont reçu des corticostéroïdes et plus particulièrement de la cortisone, il se forme, entre la zone fasciculée et la zone X, quel que soit l'état de la zone X, une zone conjonctive très nette, formée de plusieurs assises conjonctives très serrées, véritable capsule sur toute la superficie de contact entre les deux zones, qui isole d'une manière caractéristique la zone X de la zone fasciculée, alors que la zone X garde de nombreux prolongements dans la médullo-surrénale. Ainsi se réalise une véritable séparation entre la zone X et la fasciculée, comme si, sans vouloir introduire une notion de finalité, ces deux zones devaient se protéger d'une action nocive locale réciproque. Il est à noter que cette capsule conjonctive intracorticale se rencontre aussi spontanément chez les souris femelles au moment où la zone X subit l'involution lipidique à partir de l'âge de 50 jours. Quel que soit son rôle, elle est un argument en faveur de l'hypothèse selon laquelle la zone X serait une zone relativement indépendante du cortex, qui a des rapports étroits avec la médullo-surrénale (voir III^e partie).

CHAPITRE IV

ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES ET DE LA THYRÉOSTIMULINE

Recherchant la cause de la dégénérescence vacuolaire de la zone X de la souris femelle, nous avons été amenés, à la suite des expérimentations précédentes, à étudier les effets des diverses hormones thyroïdiennes et de la thyroïdostimuline sur la zone X. De nombreux travaux font état d'une action thyroïdienne sur le cortex surrénal ; aussi bien les recherches expérimentales sur l'animal que les données cliniques tendent à prouver que la thyroïde et les hormones thyroïdiennes exercent une stimulation sur la cortico-surrénale. Il ne nous appartient pas de présenter ici les principales observations sur ce sujet, qui d'ailleurs ont fait l'objet de récentes monographies, où l'on trouvera une bibliographie détaillée (voir de Visscher et Beckers, 1957, et Boucher, 1961). Dans la discussion réservée à ce chapitre, nous comparerons nos résultats avec ceux de certains auteurs qui nous paraissent en grande partie confirmer nos conclusions.

I. — TECHNIQUES

De jeunes souris femelles vierges de souche Swiss, âgées de 13 jours à 29 jours au début de l'expérimentation et sacrifiées avant 40 jours, date à laquelle peut commencer la vacuolisation lipidique dans cette souche, ont été traitées par les hormones thyroïdiennes, par la thyroïdostimuline et par l'association thyroxine-cortisone en fonction du protocole suivant (*) :

(*) *Origine des hormones utilisées :*

— la thyroxine (DL tetraiodothyronine) et la diiodothyronine (DL 3 : 5 - diiodothyronine) proviennent des laboratoires Hoffmann-Laroche.

— la triiodothyronine (3 : 5 : 3') - triiodothyronine) et la thyroïdostimuline proviennent des laboratoires Choay.

— la cortisone (acétate de cortisone) provient des laboratoires UCLAF.

Nous remercions ici vivement ces divers Laboratoires qui nous ont aimablement fourni ces hormones.

15 lots, témoins ou traités, composés chacun de 10 souris femelles vierges, ont été répartis en quatre séries (expériences réalisées en 1961 et 1962) (voir tableau 22).

Les souris des lots témoins reçoivent chaque jour une injection d'eau distillée (0,20 cm³). La solution injectable de thyroxine est préparée extemporanément à partir de 10 mg de thyroxine cristallisée dissoute dans de l'eau sodée à PH 9-10, alcalinité indispensable pour obtenir une bonne dissolution de la thyroxine et des autres dérivés thyroïdiens.

La triiodothyronine et la diiodothyronine sont préparées de la même façon que la thyroxine, la triiodothyronine étant soluble à faible concentration seulement, environ 50 mg par litre. La thyroestimuline a été fournie sous forme lyophilisée ; la solution injectable est obtenue à partir de 10 U.R.P. de thyroestimuline lyophilisée dissoute dans du subtosan (polyvidine pyrrolidone) à 20 % ; le subtosan confère un effet retard à la thyroestimuline. Une unité Rowland Parkes (U.R.P.) équivaut à quinze à vingt unités Heyl-Laqueur, elle-même sensiblement égale à 100 µg ; ainsi 1 U.R.P. = 1.500 à 2.000 µg. Les hormones sont injectées par la voie sous-cutanée.

On voit dans le tableau 22 que les hormones thyroïdiennes et la thyroestimuline ont été injectées pendant des durées variables et à des doses différentes ; ainsi :

a) pour la *thyroxine* :

- 20 µg par jour pendant 10 jours, sacrifice le 11^e jour (lot 2).
- 100 µg par jour pendant 15 jours, sacrifice le 16^e jour (lot 7).
- 5 µg par jour pendant 7 jours, sacrifice le 8^e jour (lot 8).
- 12 µg par jour pendant 20 jours, sacrifice le 21^e jour (lot 11).
- 20 µg par jour pendant 20 jours, sacrifice le 21^e jour (lot 14).

b) pour la 3:5:3'-*triiodothyronine* :

- 20 µg par jour pendant 10 jours, sacrifice le 11^e jour (lot 3) ;

c) pour la 3:5-*diiodothyronine* :

- 20 µg par jour pendant 10 jours, sacrifice le 11^e jour (lot 4) ;

d) pour *T.S.H.* :

- 1 unité R.P. par jour pendant 10 jours, sacrifice le 11^e jour (lot 5) ;
- 2 unités R.P. par jour pendant 13 jours, sacrifice le 14^e jour (lot 9) ;

Dans un lot (non étudié) qui recevait 3 unités R.P. par jour, toutes les souris sont mortes immédiatement après la 2^e injection.

e) pour l'*association thyroxine-cortisone* :

— 12 µg de thyroxine par jour et 250 µg de cortisone chaque 3 jours, 20 injections de thyroxine et 6 injections de cortisone en 20 jours, sacrifice le 21^e jour (lot 12) ;

— 20 µg de thyroxine par jour et 250 µg de cortisone chaque 2 à 3 jours, 18 injections de thyroxine et 7 injections de cortisone en 20 jours, sacrifice le 21^e jour (lot 15).

Toutes les souris ont été sacrifiées avant l'âge de 40 jours (de 33 à 40 jours) ; dans les deux premières séries (lot 1 à lot 9) elles sont âgées de 22 à 29 jours au début du traitement ; dans la série 3, elles ont 13 jours et dans la série 4, 20 jours au début de l'expérimentation.

Une surrénale sert à l'étude histologique ; l'autre, après fixation au formol et coupe à congélation, est utilisée pour la mise en évidence histochimique des lipides par le soudan III.

TABLEAU 22

Doses d'hormones, durée du traitement et âge des animaux dans les différents lots de souris traités par les hormones thyroïdiennes, par la Thyréostimuline et par l'association Thyroxine-Cortisone.

SÉRIES	LOTS	HORMONES	DOSE JOURNALIÈRE	DOSE TOTALE	DURÉE DU TRAITEMENT (jours)	ÂGE DES ANIMAUX (jours)	
						Début	Sacrifice
Série 1	1	Témoins				24-29	34-39
	2	Thyroxine	20 µg	200 µg	10	24-39	34-39
	3	3 : 5 : 3' — triiodothyronine	20 µg	200 µg	10	24-29	34-39
	4	3 : 5 — diiodothyronine	20 µg	200 µg	10	24-29	34-39
	5	T. S. H.	1 U.R.P.	10 U.R.P.	10	24-29	34-39
Série 2	6	Témoins				26-27	39-40
	7	Thyroxine	100 µg	1500 µg	15	22-23	37-38
	8	Thyroxine	5 µg	35 µg	7	27-28	34-35
	9	T. S. H.	2 U.R.P.	26 U.R.P.	13	24-25	37-38
Série 3	10	Témoins				12-13	34-35
	11	Thyroxine	12 µg	240 µg	20	13	33
	12	Thyroxine + Cortisone	12 µg + 250 µg / 3 j.	240 µg + 1500 µg	20	13	33
Série 4	13	Témoins				20	40
	14	Thyroxine	20 µg	360 µg	20	20	40
	15	Thyroxine + Cortisone	20 µg + 250 µg / 3 j.	360 µg + 1750 µg	20	20	40

II. — RESULTATS (voir tableaux 23 et 24).

Nous étudierons séparément les effets des hormones thyroïdiennes et de la thyroostimuline d'une part, et de l'association thyroxine-cortisone d'autre part, en raison même des buts poursuivis.

1°) HORMONES THYROIDIENNES ET THYRÉOSTIMULINE.

a) *Etude des poids surrénaux* (voir tableaux 23 et 24).

Les acides aminés iodés hormonaux, ainsi que la thyroostimuline, produisent, comme on peut le constater dans les tableaux récapitulatifs 23 et 24, une hypertrophie plus ou moins importante de la surrénale, qui porte à la fois sur le poids surrénal absolu et sur le poids surrénal relatif ; cette augmentation pondérale varie suivant les lots de 16 à 108 % et dans la grande majorité des cas elle est statistiquement significative. Toutefois, l'action hypertrophifiante n'est pas la même d'une part pour les trois dérivés iodés thyroïdiens, d'autre part pour T.S.H. par rapport aux hormones thyroïdiennes et enfin pour la thyroxine en fonction de la dose injectée et de la durée de traitement.

L'augmentation maximale a été obtenue avec la thyroxine (lot 2) et la triiodothyronine (lot 3) ; cette hypertrophie est considérable puisqu'elle atteint pour le poids surrénal absolu 108 % avec la thyroxine et 105 % avec la triiodothyronine, et pour le poids surrénal relatif respectivement 83 % et 101 %, les différences étant hautement significatives ($p < 0,001$). La diiodothyronine n'est pas dépourvue d'effets sur la surrénale, mais l'hypertrophie qu'elle réalise est seulement de 25 %, donc très inférieure à celle des deux précédents dérivés iodés thyroïdiens, les différences par rapport à ceux-ci étant significatives. L'action de la thyroostimuline est plus faible que celle de la thyroxine et de la triiodothyronine, l'hypertrophie surrénalienne produite étant de 65 % et 53 % pour les deux poids surrénaux, mais plus forte que celle de la diiodothyronine d'une manière significative ($p < 0,001$). On conçoit que les effets de T.S.H. soient inférieurs à ceux de la thyroxine ou de la triiodothyronine, si l'on admet que l'action de T.S.H. sur la surrénale passe par l'intermédiaire des hormones thyroïdiennes.

Ainsi, d'après les résultats de la 1^{re} série, on voit que tous les acides aminés iodés hormonaux provoquent l'hypertrophie de la surrénale, même la diiodothyronine qui est pourtant considérée comme ayant une faible activité hormonale thyroïdienne. Les actions de la thyroxine et de la triiodothyronine sur la surrénale sont absolument comparables, ce qui confirme leur parenté d'activité hormonale thyroïdienne ; par rapport à la diiodothyronine leur effet hypertrophiant est dans le rapport 4/1.

Les effets de la thyroxine sur le poids de la surrénale varient dans les divers lots en fonction de la dose et de la longueur du traitement : à faible dose et pendant 7 jours, on constate une légère hypertrophie surrénalienne, qui est de l'ordre de + 16 % pour le poids surrénal absolu, mais n'est pas significative ; toutefois, l'augmentation du poids surrénal relatif atteint + 39,8 % et est significative ; l'hypertrophie maximale a été observée avec la dose de 20 $\mu\text{g}/\text{j.}$ en 10 jours (+ 108 %) ; une dose beaucoup plus forte, 100 $\mu\text{g}/\text{j.}$ pendant 15 jours, produit une augmentation pondérale de 28 % seulement (lot 7) par rapport aux témoins correspondants ; d'autre part 20 μg de thyroxine par jour pendant un long traitement de 20 jours (lot 14) ne provoque pas une hypertrophie surrénalienne plus importante que quand la thyroxine est injectée pendant 10 jours (+ 66,1 % au lieu de 108,7 %). Il semble donc qu'il existe une dose seuil (20 $\mu\text{g}/\text{j.}$) à partir de laquelle on obtient une hypertrophie surrénalienne maximale quand le traitement dure au minimum 10 jours ; au-dessus de 20 $\mu\text{g}/\text{j.}$ de thyroxine et quand la durée de traitement dépasse 10 jours, les effets hypertrophiants sont moins

TABLEAU 23

Poids du corps, poids surrénaliens et charge lipidique du Cortex surrénal, chez les souris traitées par les hormones thyroïdiennes, par la Thyroestimuline et par l'association Thyroxine-Cortisone.

SÉRIES	LOTS	HORMONES	POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉ- NALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRÉ- NALIEN RELATIF	CHARGE LIPIDIQUE	
			Début	Sacrifice			Fasciculée	Zone X
Série 1	1	Témoins	13,7 ± 0,5	20,7 ± 0,8	3,0 ± 0,1	2,96 ± 0,09	+++	0
	2	Thyroxine 20 µg/j/10 j	15,7 ± 0,9	23,8 ± 0,5	6,4 ± 0,2	5,43 ± 0,21	0	+++
	3	3 : 5 : 3' - triiodothyronine 20 µg/j/10 j	13,5 ± 1,9	21,2 ± 0,8	6,3 ± 0,2	5,97 ± 0,26	0	+++
	4	3 : 5 - diiodothyronine 20 µg/j/10 j	14,9 ± 0,3	20,4 ± 0,8	3,8 ± 0,1	3,77 ± 0,16	+++	0
	5	T.S.H. 1 U.R.P./j/10 j	13,9 ± 0,4	22,2 ± 0,7	5,1 ± 0,2	4,55 ± 0,22	+	++

TABLEAU 23 (suite)

SÉRIES	LOTS	HORMONES	POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉ- NALIEN ABSOLU (mg)	POIDS SURRÉ- NALIEN RELATIF	CHARGE LIPIDIQUE	
			Début	Sacrifice			Fasciculée	Zone X
Série 2	6	Témoins	13,9 ± 1,1	23,5 ± 0,9	4,4 ± 0,2	3,76 ± 0,33	+++	0
	7	Thyroxine 100 µg/j/15 j	10,3 ± 0,4	16,6 ± 0,4	5,7 ± 0,2	6,35 ± 0,27	0	+++
	8	Thyroxine 5 µg/j/7 j	14,3 ± 0,6	19,6 ± 0,6	5,2 ± 0,2	5,26 ± 0,29	++	++
	9	T.S.H. 2 U.R.P./j/13 j	11,6 ± 0,1	22,0 ± 0,1	6,1 ± 0,2	5,56 ± 0,15	±	+++
Série 3	10	Témoins	7,3 ± 0,9	21,9 ± 1,4	3,7 ± 0,4	3,39 ± 0,37	+++	0
	11	Thyroxine 12 µg/j/20 j	3,7 ± 0,1	10,6 ± 0,2	3,0 ± 0,1	5,71 ± 0,13	0	+++
	12	Thyroxine 12 µg/j/20 j + Cortisone 250 µg/3 j/20 j	6,4 ± 0,1	12,3 ± 0,4	2,9 ± 0,2	4,73 ± 0,24	0	++
	13	Témoins	5,8 ± 0,6	17,9 ± 1,4	3,7 ± 0,3	4,17 ± 0,16	++	0
Série 4	14	Thyroxine 20 µg/j/20 j	7,4 ± 0,3	18,2 ± 0,8	6,2 ± 0,1	6,86 ± 0,33	0	+++
	15	Thyroxine 20 µg/j/20 j + Cortisone 250 µg/3 j/20 j	7,0 ± 0,3	16,4 ± 0,2	3,9 ± 0,1	4,88 ± 0,13	0	+++

TABLEAU 24

Différences (en p. 100), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour les poids surrénaliens entre les souris traitées par les hormones thyroïdiennes, par la Thyrostimuline, par l'association Thyroxine-Cortisone et les souris témoins.

SÉRIE	N° DES LOTS	LOTS COMPARÉS	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU			POIDS SURRÉNALIEN RELATIF		
			Différence en %	t	p	Différence en %	t	p
Série 1	1 2	Témoins Thyroxine 20 µg/j/10 j	+ 108,7	12,65	p < 0,001	+ 83,4	9,60	p < 0,001
	1 3	Témoins Triiodothyronine 20 µg/j/10 j	+ 105,5	10,00	p < 0,001	+ 101,6	10,00	p < 0,001
	1 4	Témoins Diiodothyronine 20 µg/j/20 j	+ 25,6	3,58	0,001 < p < 0,01	+ 27,3	3,91	p < 0,001
	1 5	Témoins T.S.H. 1 U.R.P./j/10 j	+ 65,5	6,49	p < 0,001	+ 53,7	5,90	p < 0,001
	5 2	T.S.H. Thyroxine		4,00	p < 0,001		2,81	0,001 < p < 0,01
	5 3	T.S.H. Triiodothyronine		3,40	0,001 < p < 0,01		3,95	p < 0,001
	5 4	T.S.H. Diiodothyronine		4,20	p < 0,001		2,78	0,01 < p < 0,02
	2 3	Thyroxine Triiodothyronine		0,35	0,7 < p < 0,8		1,55	0,1 < p < 0,2
	2 4	Thyroxine Diiodothyronine		9,82	p < 0,001		6,14	p < 0,001
	3 4	Triiodothyronine Diiodothyronine		7,85	p < 0,001		7,11	p < 0,001

TABLEAU 24 (suite)

	N° DES LOTS	LOTS COMPARÉS	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU			POIDS SURRÉNALIEN RELATIF		
			Différence en %	t	p	Différence en %	t	p
Série 2	6	Témoins						
	7	Thyroxine 100 µg/j /15 j	+ 28,0	3,61	0,001 < p < 0,01	+ 68,8	5,55	p < 0,001
	6	Témoins						
	8	Thyroxine 5 µg/j /7 j	+ 16,7	1,66	0,1 < p < 0,2	+ 39,8	3,01	0,001 < p < 0,01
	6	Témoins						
	9	T.S.H. 2 U.R.P. /j /13 j	+ 38,1	4,63	0,001 < p < 0,01	+ 47,8	4,05	0,001 < p < 0,01
Série 3	7	Thyroxine 100 µg/j /15 j						
	8	Thyroxine 5 µg/j /7 j		1,45	0,1 < p < 0,2		2,72	0,01 < p < 0,02
	7	Thyroxine 100 µg/j /15 j		1,12	0,2 < p < 0,3		1,52	0,1 < p < 0,2
	8	Thyroxine 5 µg/j /7 j						
	9	T.S.H.						
	8	Thyroxine 5 µg/j /7 j		1,76	0,05 < p < 0,1		0,52	0,6 < p < 0,7
Série 4	10	Témoins						
	11	Thyroxine 12 µg/j /20 j	— 18,9	1,66	0,1 < p < 0,2	+ 68,4	6,81	p < 0,001
	10	Témoins						
	12	Thyroxine + Cortisone	— 21,8	1,67	0,1 < p < 0,2	+ 39,5	3,13	0,001 < p < 0,01
	13	Témoins						
	14	Thyroxine 20 µg/j /20 j	+ 66,1	7,08	p < 0,001	+ 64,5	6,69	p < 0,001
Série 4	13	Témoins						
	15	Thyroxine + Cortisone	+ 9,0	0,92	0,3 < p < 0,4	+ 17,0	3,53	p < 0,001

dres. Notons que si dans le lot 11, où la thyroxine est donnée à la dose de 12 $\mu\text{g/j}$. pendant 20 jours, la surrénale ne subit pas une hypertrophie au point de vue poids surrénalien absolu, alors que l'augmentation est significative (+ 68,4 %) pour le poids surrénalien relatif, c'est que les souris traitées sont au début du traitement beaucoup plus petites que les témoins correspondants et que leur croissance a probablement été fortement ralentie par la thyroxine.

b) *Etude histologique du cortex surrénal* (voir tableau 23).

Ces résultats ayant été donnés en détail dans des publications précédentes (Boucher, Chirvan-Nia et Delost, 1961 ; Boucher, 1961), nous les résumerons ici brièvement. De l'examen histologique et de l'étude histochimique de la surrénale dans les divers lots on peut retenir les principaux faits suivants :

Chez tous les *témoins*, qui sont âgés de moins de 40 jours, le cortex surrénal est formé d'une glomérulée, d'une fasciculée fortement soudanophile et d'une large zone X (un tiers à un demi), dont les cellules très éosinophiles et actives ne contiennent pas de lipides soudanophiles.

Sous l'effet des hormones thyroïdiennes et de la thyroostimuline, le cortex surrénal subit une forte hypertrophie, qui correspond à l'augmentation pondérale de la surrénale décrite plus haut et aussi de profondes modifications histologiques et histochimiques qui touchent la fasciculée et la zone X, à l'exclusion de la glomérulée et dont l'importance varie en fonction des doses injectées et de la durée du traitement pour la thyroxine. Le phénomène essentiel est constitué par la dégénérescence graisseuse de la zone X et par l'inversion des charges lipidiques de la fasciculée et de la zone X, qui correspond à une inversion de l'activité de ces zones, après injection de thyroxine, de triiodothyronine et de T.S.H. ; la diiodothyronine étant totalement dépourvue de cette action, du moins aux doses qui furent utilisées dans cette expérimentation.

Chez les souris qui ont reçu, 20 μg par jour soit de thyroxine soit de triiodothyronine pendant 10 jours, soit 2 U.R.P. de T.S.H. pendant 13 jours, la structure du cortex surrénal est très différente de celle que l'on rencontre chez les témoins : l'hypertrophie surrénalienne porte essentiellement sur le cortex surrénal, et bien que l'étude des volumes surrénaliens n'ait pas été faite, il apparaît nettement que la médullo-surrénale a probablement diminué fortement de volume. Les modifications des structures histologique et histochimique portent essentiellement sur la fasciculée et sur la zone X : sur l'emplacement de la zone X on trouve une large zone claire formée de volumineuses cellules graisseuses, qui sur les coupes à congélation est bourrée de corps soudanophiles. La fasciculée, dont les spongiocytes sont plus petits et plus éosinophiles que chez les témoins, n'est pas soudanophile. A l'intérieur de la médullo-surrénale de tous les animaux il existe de nombreuses cellules éosinophiles de la zone X, qui sont chargées de lipides. On assiste ainsi à une inversion complète de la fasciculée et de la zone X, tant au point de vue histologique qu'histochimique : en effet, normalement la fasciculée est formée de spongiocytes clairs après fixation au Bouin, qui apparaissent chargés de corps soudanophiles après fixation au formol et coloration par les soudans ; après traitement par les hormones thyroïdiennes, les spongiocytes de la fasciculée deviennent éosinophiles et prennent un aspect histologique comparable à celui des cellules d'une zone X en activité, alors que leur charge soudanophile devient négative ; par contre la zone X, qui chez les témoins est constituée de cellules éosinophiles dépourvues de lipides soudanophiles, se modifie après injection d'hormones thyroïdiennes, ses cellules prennent l'aspect d'un spongiocyte classique et se chargeant fortement de lipides soudanophiles.

Ces modifications de structure histologique du cortex, associées au transfert des charges lipidiques de la fasciculée vers la zone X, apparaissent progressivement comme

l'indique l'examen des surrénales des souris traitées par de faibles doses de thyroxine (lot 8) et de T.S.H. (lot 5) : sur ces surrénales on constate que la large zone interne claire, située sur l'emplacement de la zone X provient bien de la transformation lipidique de la zone X et non de la fasciculée. En effet, chez ces animaux on peut noter les différents stades du phénomène de la dégénérescence lipidique de la zone X : la cellule de la zone X perd d'abord ses granulations éosinophiles sans changer de forme, elle devient un spongiocyte normal, qui ensuite s'hypertrophie, pour dégénérer à la fin en une volumineuse vacuole lipidique. Ce processus touche en premier lieu des groupes isolés de cellules dans les parties périphérique et centrale de la zone X, en laissant intacte la partie interne au contact de la médullaire, puis il s'étend à toute la zone dont il augmente ainsi la surface et le volume. L'histochemie montre que les cellules de la zone X sont atteintes par l'involution lipidique bien avant que soit réalisée la transformation complète en cellules graisseuses ; en particulier, les cellules de la zone X situées au contact de la médullaire, qui morphologiquement semblent normales et sont éosinophiles contiennent toutes de fortes charges lipidiques soudanophiles, alors que chez l'animal normal elles ne sont pas soudanophiles.

Cette inversion des zones fasciculée et zone X a été obtenue avec la thyroxine, la triiodothyronine et la thyrostimuline. La diiodothyronine n'a pas modifié la structure du cortex surrénal. On peut remarquer, à ce sujet, que l'inversion de structure paraît en rapport avec l'augmentation pondérale de la surrénale ; en effet, dans le cas de la diiodothyronine, l'hypertrophie surrénalienne est faible par rapport aux deux autres dérivés iodés thyroïdiens. D'autre part, dans le lot 5, où T.S.H. a été injectée à la dose d'une U.R.P. par jour pendant 10 jours, nous avons constaté que :

— Chez 5 souris la structure du cortex est identique à celle des témoins, la zone X étant bien développée, alors que chez 5 souris, la zone X subit la transformation lipidique que nous venons de décrire avec inversion des charges lipidiques de la fasciculée à la zone X. Or, l'étude du poids surrénalien absolu montre que, la surrénale est plus lourde chez les souris dont la zone X est le siège de l'involution lipidique que chez les autres ($5,6 \pm 0,12$ mg, contre $4,5 \pm 0,08$ mg ; $t = 2,45$; $0,02 < p < 0,05$).

Nous avons donc obtenu la transformation lipidique totale de la zone X avec les doses de 20 µg/jour de thyroxine ou de triiodothyronine pendant 10 jours, ou avec la thyrostimuline à la dose de 2 U.R.P. pendant 13 jours, une dose plus faible de thyroxine (5 µg/j.) pendant un traitement plus court ou une dose plus faible de T.S.H. (1 U.R.P.) pendant seulement 10 jours consécutifs, n'aboutissant qu'à une involution lipidique partielle de la zone X. Toutefois, même dans le cas de la transformation lipidique totale de la zone X (lots 2 et 3), nous n'avons pu réaliser avec ces doses et cette durée de traitement, ni la vacuolisation complète de la zone X rencontrée spontanément chez la souris femelle vierge adulte à un âge variable suivant la souche (voir 1^{re} partie), ni la disparition de la zone X.

Pensant que la durée de traitement (10 jours) avait été trop courte, ce qui est fort possible puisque chez l'animal normal le processus d'involution lipidique peut, comme nous l'avons vu, s'étendre sur plusieurs semaines, nous avons injecté la thyroxine pendant 15 jours (lot 7) et pendant 20 jours (lots 11 et 14).

Après traitement pendant 15 jours par la thyroxine à la dose de 100 µg par jour (lot 7) les modifications histologiques et histochimiques du cortex surrénal sont à peu près comparables à celles que nous avons décrites dans les lots 2 et 3 ; toutefois, chez certains animaux, la zone X est moins large. Après traitement pendant 20 jours par la thyroxine soit à la dose de 12 µg/jour (lot 11), soit à la dose de 20 µg/jour (lot 14), nous avons constaté, plus particulièrement dans le lot 14, des phénomènes de vacuolisation dans la zone X beaucoup plus importants que dans les lots précédents ; en effet, chez de nombreuses souris de ce lot (60 %), non seulement la zone X est moins large, mais encore le pro-

cessus d'involution lipidique aboutit à la production de la vacuolisation dans une grande partie de la zone X, telle qu'elle a été décrite chez la femelle vierge adulte ; cette vacuolisation lipidique ne touche pas toute la zone X, dont les autres cellules sont cependant transformées en spongiocytes chargés de lipides. La vacuolisation totale représente le stade ultime de l'involution lipidique de la zone X chez la femelle ; comme normalement il s'étend sur plusieurs semaines, on conçoit que 20 jours de traitement par la thyroxine soient insuffisants pour produire la vacuolisation complète. Comme par ailleurs, il était nécessaire s'essayer de reproduire le phénomène avec la thyroxine avant l'âge de 40 jours, date à laquelle il apparaît spontanément dans la zone X et qu'il nous était difficile de commencer le traitement avant l'âge de 12 à 15 jours chez la souris, il est normal que la thyroxine n'ait pas entraîné la dégénérescence vacuolaire totale de la zone X au bout de 20 jours. On peut admettre que, si le traitement était prolongé pendant 40 jours, il aboutirait probablement à la vacuolisation de toutes les cellules de la zone X, à moins que dans ce phénomène, un autre facteur intervienne. En effet, nous avons vu dans le chapitre précédent, que la cortisone était capable d'augmenter ou de produire en partie le processus de vacuolisation lipidique de la zone X ; peut-être l'association thyroxine-cortisone produit-elle une involution lipidique totale et rapide de la zone X. C'est ce que nous avons étudié dans les séries suivantes.

2°) ASSOCIATION THYROXINE-CORTISONE.

a) *Etude des poids surrénaliens.*

Nous avons vu dans le chapitre précédent (chapitre 3 de la II^e partie) que la cortisone produisait une forte diminution du poids surrénalien, alors que les hormones thyroïdiennes et la thyroostimuline provoquaient au contraire une importante augmentation.

Dans le cas d'un traitement simultané par la cortisone et par la thyroxine pendant 20 jours, on voit que les actions antagonistes de ces deux hormones sur le poids de la surrénale s'inhibent en grande partie, puisque dans les deux lots (lots 12 et 15), le poids surrénalien absolu est voisin de celui des témoins (par rapport aux témoins : — 21,8 % dans le lot 12 et + 9 % dans le lot 15, différences non significatives).

Toutefois, si l'on considère uniquement le poids surrénalien relatif, l'action hypertrophiante de la thyroxine, l'emporte d'une manière significative sur l'action atrophiante de la cortisone (le poids surrénalien relatif est augmenté de + 39,5 % dans le lot 12 et de + 17 % dans le lot 15, les différences étant hautement significatives $p < 0,001$). Il faut remarquer cependant que nous avons injecté de faibles doses de cortisone (250 µg chaque 3 jours, dose totale 1.500 à 1.750 µg), ce qui était nécessaire pour obtenir la survie de ces très jeunes souris.

b) *Etude histologique du cortex surrénal.*

Dans l'ensemble les modifications du cortex surrénal sont comparables à celles que nous avons obtenues avec la thyroxine seule. On constate une inversion des charges lipidiques dans la fasciculée et dans la zone X. La fasciculée est formée de spongiocytes éosinophiles dépourvus de charge lipidique. Ainsi la thyroxine a empêché l'involution de la fasciculée que l'on observe après traitement par la cortisone seule, mais cette protection ne paraît être que partielle car la fasciculée est moins développée que dans les lots qui reçoivent uniquement de la thyroxine. La zone X est le siège d'une involution lipidique telle que nous l'avons décrite chez les souris traitées par la thyroxine ; toutefois, chez certains individus, la zone X est moins large et contient de nombreuses vacuoles vides. Il est difficile d'apprécier l'importance du processus de vacuolisation terminale par rapport aux lots traités uniquement par la thyroxine.

Il paraît certain que la vacuolisation est plus fréquente que chez les souris qui ont reçu de la thyroxine pendant 10 jours ; elle est comparable, à peu de chose près, à celle que l'on rencontre dans les lots correspondants 11 et 14 où la thyroxine a été administrée pendant 20 jours. Il ne semble pas que la cortisone, à la dose que nous avons utilisée, qui est faible en raison de l'âge des animaux, ait augmenté d'une manière significative la vacuolisation terminale du processus d'involution lipidique de la zone X provoqué par les hormones thyroïdiennes.

En aucune manière, la cortisone ne s'oppose à l'action de la thyroxine sur la zone X, ce qui confirme bien que la cortisone ne protège pas la zone X où la stimule ; comme chez les souris traitées par la thyroxine, la médullo-surrénale paraît diminuer de volume.

3°) CONCLUSIONS SUR L'ACTION DES HORMONES THYROIDIENNES, DE LA THYRÉOSTIMULINE ET DE L'ASSOCIATION THYROXINE-CORTISONE.

1) Les hormones thyroïdiennes et la thyroéostimuline produisent l'hypertrophie de la surrénale de la souris qui porte essentiellement sur le cortex surrénal, le volume de la médullo-surrénale paraissant au contraire diminué.

2) La *thyroxine*, à condition de l'injecter pendant au moins 10 jours à la dose de 20 µg par jour, produit l'inversion des zones du cortex surrénal et l'involution lipidique caractéristique de la zone X. La fasciculée qui chez l'animal normal peut être considérée comme une zone de stockage lipidique, devient active et perd sa charge lipidique. La zone X, qui lorsqu'elle est active ne contient pas de lipides, subit la dégénérescence lipidique et devient fortement soudanophile. Ces résultats doivent être comparés à ceux de J. Raynaud, qui avait étudié les effets de la thyroxine sur la surrénale de la souris femelle vierge, dans la cadre de son travail général intéressant les actions synergiques de la thyroïde et de la surrénale sur la glande sous-maxillaire. Cet auteur, sans avoir approfondi le phénomène, a bien noté les modifications morphologiques et histochimiques que provoque la thyroxine au niveau du cortex surrénal. Toutefois, il n'avait pas vu que le développement de la zone lipidique interne qui apparaît après injection de thyroxine, se faisait aux dépens de la zone X qui subit ainsi une dégénérescence graisseuse comparable à celle que l'on retrouve normalement chez la souris après l'âge de 40 jours. Cela est dû probablement, à ce que dans le travail de J. Raynaud, l'âge des souris n'est pas précisé et variable, alors que nous savons l'importance capitale du facteur âge en ce qui concerne l'involution lipidique spontanée de la zone X (voir J. Raynaud, 1957, 1958 a, 1958 b).

3) Les modifications de la zone X et de la fasciculée produites par la *triiodothyronine* sont identiques à celles de la thyroxine. Par contre, la *diiodothyronine*, aux mêmes doses, est incapable de reproduire ces effets. 2 U.R.P. de *thyroéostimuline* sont nécessaires pour aboutir sur la zone X aux mêmes effets que la thyroxine et que la *triiodothyronine* ; une U.R.P. de T.S.H. est incapable de provoquer l'involution lipidique complète de la zone X, mais elle réalise les premiers stades de cette dégénérescence.

4) Cette expérimentation apporte la preuve que les *hormones thyroïdiennes* jouent un rôle essentiel dans la dégénérescence lipidique qui spontanément produit l'involution de la zone X chez la femelle vierge à partir de l'âge de 40 jours. En effet, dans l'ensemble, nous avons pu obtenir, en faisant varier la dose d'hormone ou la durée du traitement, pratiquement tous les stades de cette dégénérescence lipidique. Ainsi, avec de faibles doses de thyroxine ou de T.S.H., nous avons constaté les premiers stades de l'involution graisseuse qui porte seulement sur quelques cellules ou sur quelques groupes cellulaires dans la zone X ; avec des doses plus élevées données pendant 10 jours, l'involution lipidique touche toutes les cellules de la zone X. Toutefois, même après 20 jours de traitement

la vacuolisation terminale qui normalement représente le dernier stade de la transformation grasseuse des cellules de la zone X, n'a pas été obtenue dans toute l'étendue de la zone X, mais seulement en partie. Ceci est probablement dû, à ce que l'involution lipidique de la zone X est un processus très long, puisque chez la souris adulte vierge il peut durer plusieurs mois. On conçoit que, désirant l'obtenir avant l'âge de 40 jours, nous n'ayons pu le réaliser complètement en 20 jours de traitement. Quoi qu'il en soit, nous avons donné la preuve que les hormones thyroïdiennes produisaient l'involution lipidique de la zone X, par l'étude histochimique du cortex surrénal.

5) La *cortisone* participe-t-elle au processus de dégénérescence lipidique de la zone X ? Nous avons fourni des preuves de cette participation dans le chapitre précédent, à la fin duquel nous avons conclu, que si la cortisone augmentait le processus de vacuolisation lipidique, elle était incapable de reproduire les premiers stades de l'involution lipidique de la zone X. Nous savons maintenant que cette involution lipidique commence sous l'action des hormones thyroïdiennes, mais il se peut que la cortisone agisse en synergie avec la thyroxine, à la fin du processus de dégénérescence grasseuse pour provoquer la vacuolisation terminale. Bien que nous n'ayons pu réaliser, par l'association thyroxine-cortisone, la vacuolisation totale de la zone X, notre opinion conclut en ce sens. A notre avis, le stade terminal de vacuolisation relève essentiellement de la durée du traitement ; il est fort probable que si nous pouvions administrer la thyroxine et la cortisone pendant 60 jours, nous obtiendrions la vacuolisation complète et la disparition de la zone X. Il est logique d'admettre que, dans les conditions normales, c'est une longue action de ces deux hormones sécrétées d'une manière continue, qui aboutit à la fin à la vacuolisation et à la disparition de la zone X.

Cependant, le fait que, dans notre expérimentation, la thyroxine associée à la cortisone n'ait pu provoquer après 20 jours de traitement la vacuolisation totale de la zone X, indique que d'autres facteurs doivent intervenir dans la régulation de cette zone, aussi bien dans sa stimulation que dans son involution.

6) *Par quel mécanisme*, les hormones thyroïdiennes et la thyroïdostimuline exercent-elles leur action sur la zone X ?

L'action des hormones thyroïdiennes et de la thyroïdostimuline sur la surrénale, tant au point de vue expérimental que clinique, ayant fait l'objet de nombreux travaux, nous renvoyons le lecteur à deux monographies récentes dans lesquelles on trouvera une bibliographie complète (voir de Visscher et Beckers, 1957, et Boucher, 1961). Nous retiendrons simplement les principaux faits.

La très grande majorité des travaux, qui ont été effectués sur le rat, sont en accord pour indiquer que l'administration des hormones thyroïdiennes entraîne une importante hypertrophie des surrénales ; il en est de même chez le cobaye, le chat et le lapin ; histologiquement on observe une stimulation de la fasciculée avec déplétion de la teneur en stéroïdes. Les constatations faites chez l'homme dans le cas d'hyperfonctionnement ou d'hypofonctionnement thyroïdien sont beaucoup plus contradictoires que chez l'animal. Nos résultats confirment donc pleinement les observations expérimentales en ce qui concerne la zone fasciculée, les auteurs n'ayant pas spécialement étudié les effets des hormones thyroïdiennes sur les zones internes du cortex surrénal. Comment agissent les hormones thyroïdiennes sur la surrénale ? De nombreux travaux sont en faveur d'un relais hypophysaire, car ils montrent qu'il faut l'intégrité de l'hypophyse pour observer la stimulation surrénalienne après traitement par la thyroxine (J. Raynaud, 1958 a ; L. Mercier-Parot et H. Tuchmann-Duplessis, 1951) ; mais pour d'autres auteurs la thyroxine peut produire l'hypertrophie de la surrénale après hypophysectomie (Krüskemper, 1961). Si le relais hypophysaire joue un grand rôle dans la réponse de la surrénale à la thyroxine, il existerait aussi, en particulier chez l'homme, une action directe des hormones thyroï-

diennes sur le cortex surrénal (Azerad et coll., 1955 ; Batter et coll., 1950 ; Summers et Sheehan, 1951) et la thyroxine serait capable de sensibiliser le cortex surrénal à l'action de la corticostimuline (Schiller et coll., 1952). De plus, une action périphérique des hormones thyroïdiennes n'est pas exclue, puisque dans certains cas la thyroxine pourrait, au niveau des tissus et du sang, accélérer la destruction des hormones surrénaliennes, ce qui entraînerait une hypertrophie compensatrice des surrénales (Melly, 1959).

Pour la thyroestimuline deux hypothèses peuvent être envisagées. Ou bien T.S.H. intervient sur la surrénale par l'intermédiaire des hormones thyroïdiennes exclusivement, ou bien T.S.H. agit, du moins en partie, directement sur l'hypophyse. En effet, la T.S.H. exogène produit une diminution de la sécrétion de T.S.H. par l'hypophyse, ce qui pourrait avoir comme conséquence une hypersécrétion compensatrice des autres stimulines et notamment de corticostimuline (Boucher, 1961).

Il est difficile actuellement de savoir si les hormones thyroïdiennes agissent directement sur la surrénale, ou exclusivement par l'intermédiaire de l'hypophyse ou encore par le métabolisme hormonal périphérique. Il semble logique d'envisager une action combinée de ces trois mécanismes à la lumière des travaux des divers auteurs. Toutefois, en ce qui concerne la zone X de la souris, les mécanismes apparaissent beaucoup plus complexes.

Deux phénomènes notés dans nos expériences sur la souris doivent servir de base à cette discussion :

a) les hormones thyroïdiennes et la thyroestimuline produisent une importante hypertrophie de la surrénale ;

b) elles entraînent aussi de profondes modifications au niveau du cortex surrénal, en particulier l'involution lipidique de la zone X et l'activation de la zone fasciculée.

Si l'on considère uniquement l'augmentation pondérale de la surrénale, on est tenté d'admettre que les hormones thyroïdiennes ont agi sur la surrénale par l'intermédiaire de la corticostimuline. Mais si l'on tient compte de l'action des hormones thyroïdiennes sur chaque zone du cortex surrénal, il est difficile d'accepter un tel mécanisme. En effet, nous avons montré que la corticostimuline était incapable de produire l'involution lipidique de la zone X. De plus la sécrétion d'A.C.T.H. devrait être très importante pour aboutir à un développement du cortex surrénal comparable à celui obtenu avec les hormones thyroïdiennes. Or, nous avons vu que l'augmentation pondérale de la surrénale réalisée par A.C.T.H. est bien inférieure à celle que produit la thyroxine. Comme les hormones thyroïdiennes inversent complètement l'activité des deux zones du cortex, la fasciculée devenant active et la zone X inactive, l'hypothèse suivante peut être retenue : les hormones thyroïdiennes agiraient indirectement sur la fasciculée par l'intermédiaire d'une augmentation de sa réaction à A.C.T.H. ou par une sécrétion accrue d'A.C.T.H. au niveau de l'hypophyse, et directement sur la zone X dont elles produisent l'involution lipidique. A notre avis l'action directe sur le cortex paraît être la plus importante, car après thyroxine, c'est essentiellement la zone X qui est le siège de l'hypertrophie et à un degré bien moindre la fasciculée ; en effet chaque cellule de la zone X double ou triple de volume en subissant la dégénérescence lipidique sous l'action de la thyroxine, ce qui a pour conséquence une augmentation considérable de la zone X et de la surrénale ; la fasciculée est activée, elle passe du stade stockage au stade sécrétoire, mais dans l'ensemble son volume ne doit pas subir une augmentation très importante. Donc l'hypertrophie de la surrénale est en grande partie due à l'hypertrophie graisseuse de la zone X.

Un autre mécanisme paraît improbable : les hormones thyroïdiennes pourraient inhiber la sécrétion hypophysaire de L.H. qui ne stimulerait plus la zone X. Mais dans ce cas on ne pourrait expliquer l'apparition du phénomène si particulier de l'involution

lipidique de la zone X, qui on le sait n'apparaît pas après hypophysectomie. Il est certain que les hormones thyroïdiennes n'agissent pas sur la zone X par l'intermédiaire des gonades, ovaire et testicule, puisque J. Raynaud a bien montré que la thyroxine provoquait chez la souris femelle castrée ou chez le mâle castré, la même involution lipidique de la zone X que chez les souris non castrées (Raynaud, 1957). Quant au mécanisme d'intervention de la thyroïdostimuline sur la zone X, il doit s'effectuer par l'intermédiaire des hormones thyroïdiennes dont elle augmente la sécrétion et non par une action directe sur le cortex surrénal ; même à forte dose T.S.H. ne produit pas une involution lipidique de la zone X comparable à celle que réalisent la thyroxine ou la triiodothyronine exogènes, car toutes choses égales d'ailleurs, la sécrétion endogène d'hormones thyroïdiennes après T.S.H., doit être inférieure en quantité aux hormones exogènes.

Deux autres mécanismes doivent retenir aussi notre attention.

a) L'activation de la fasciculée par les hormones thyroïdiennes pourrait aboutir à une sécrétion accrue de corticostéroïdes qui agiraient en synergie avec les hormones thyroïdiennes pour provoquer l'involution lipidique de la zone X. Les résultats de deux auteurs chez la souris semblent confirmer ce point de vue : Sakiz, étudiant chez la souris le dimorphisme sexuel de la production des corticostéroïdes, constate que ceux-ci sont nettement plus importante chez la femelle vierge qui possède une zone X que chez le mâle ou chez la femelle traitée par la testostérone (1960). J. Raynaud en injectant de la thyroxine à des souris : chez les femelles elle observe l'involution lipidique de la zone X et montre que la thyroxine produit aussi une augmentation très nette de la sécrétion des 17 hydroxycorticostéroïdes (cortisone) par la surrénale dans le sang (1958 a). Comme nous l'avons admis plus haut, ce mécanisme, s'il n'est pas exclusif, nous paraît hautement probable. La zone X surrénalienne de la souris, fournit un autre exemple de l'action synergique thyroxine-cortisone. On sait que les belles expériences de J. Raynaud sur la glande sous-maxillaire ont montré que la thyroxine injectée provoquait avec l'action conjuguée de la cortisone endogène le développement du segment tubuleux de la sous-maxillaire normalement produit par les androgènes (1960).

b) Les hormones thyroïdiennes pourraient intervenir sur le cortex surrénal par l'intermédiaire de la médullo-surrénale en modifiant la sécrétion des amines médullaires. Mais sur ce point les observations sont encore contradictoires. En effet, si pour certains auteurs la thyroxine et la triiodothyronine provoquent une augmentation du taux de l'adrénaline dans la surrénale (voir Krüskemper, 1958 a et 1958 b), pour d'autres la thyroxine entraînerait une diminution de l'activité de la médullo-surrénale (Hopsu Vainok, 1960). Pour notre part, nous avons constaté dans cette expérimentation que les hormones thyroïdiennes et T.S.H. entraîneraient probablement une diminution du volume de la médullo-surrénale. Ce mécanisme faisant intervenir la médullo-surrénale dans la régulation de la zone X, soit par un effet indirect périphérique, soit par une action directe locale au sein de la surrénale, doit faire l'objet de la III^e partie de cette thèse.

CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA DEUXIÈME PARTIE

De l'ensemble de ces recherches consacrées à l'étude de l'action des hormones sur la zone X de la souris, on peut retenir les faits essentiels suivants :

1) Les androgènes exogènes provoquent l'involution conjonctive rapide de la zone X de la souris aussi bien chez le mâle que chez la femelle. On peut admettre que dans le sexe mâle, le développement de la zone X est en grande partie sous la dépendance de l'axe L.H.-androgènes ; L.H. stimulant directement la zone X et les androgènes du testicule produisant l'involution de la zone X, soit indirectement par inhibition de la sécrétion de L.H., soit en intervenant directement sur les cellules de la zone X.

2) La corticostimuline exogène produit l'involution conjonctive lente de la zone X dans les deux sexes. On peut donc admettre que dans le sexe mâle, A.C.T.H. participe à la régulation de la zone X, dans le sens d'une inhibition, par l'intermédiaire de la production d'androgènes surrénaliens par la fasciculée, qui localement feraient involuer la zone X.

3) Ni les androgènes, ni les œstrogènes, ni la progestérone, ni A.C.T.H. ne sont capables de produire l'involution lipidique de la zone X qui se rencontre exclusivement chez la femelle. Les mécanismes hormonaux responsables de l'involution de la zone X dans le sexe femelle sont donc très différents de ceux que l'on décrit dans le sexe mâle. Dans ces mécanismes interviennent les corticostéroïdes et les hormones thyroïdiennes.

4) D'une très longue expérimentation on peut retenir que les corticostéroïdes exogènes et plus spécialement la cortisone, sont capables d'augmenter le processus de vacuolisation lipidique de la zone X chez la souris femelle sans le provoquer exclusivement. La cortisone participe au phénomène de vacuolisation lipidique de la zone X sans être le seul facteur responsable de cette dégénérescence.

5) Les hormones thyroïdiennes et la thyrostimuline exogènes produisent l'involution lipidique totale de la zone X chez les souris des deux sexes. On peut donc admettre que chez la souris femelle, le facteur essentiel de l'involution de la zone X est représenté par les hormones thyroïdiennes ; celles-ci doivent agir en synergie avec la cortisone de la manière suivante : les hormones thyroïdiennes transforment par action directe les cellules de la zone X en spongiocytes qui subissent la dégénérescence lipidique, puis la cortisone intervient probablement localement dans le dernier stade pour provoquer la vacuolisation complète terminale de la zone X.

Mais ces derniers résultats n'expliquent pas pourquoi chez la souris femelle vierge la zone X subit spontanément à partir de l'âge de 40 jours, cette dégénérescence lipidique produite par l'action conjuguée des hormones thyroïdiennes et des corticostéroïdes. D'autres mécanismes doivent intervenir.

TROISIEME PARTIE

RAPPORTS ENTRE LES MÉDULLO-SURRÉNALE ET LA ZONE X

Les résultats de la deuxième partie de ce travail consacrée à l'étude de l'influence des diverses hormones sur la zone X, montrent que la régulation de cette zone, chez la souris, ne peut être entièrement expliquée par les actions stimulatrices ou inhibitrices des hormones sexuelles, des hormones du cortex surrénal, des hormones thyroïdiennes et de certaines hormones hypophysaires, comme A.C.T.H. et L.H. D'autres mécanismes doivent participer à la physiologie de la zone X et il était logique de supposer que parmi ces mécanismes la médullo-surrénale joue un rôle important. En effet, différentes raisons viennent à l'appui de cette hypothèse, mais deux retiennent spécialement notre attention. D'une part, du point de vue général, nos connaissances de physiologie comparée sur les rapports hormonaux entre la médullo-surrénale et le cortex surrénal, d'autre part, les observations morphologiques particulières que nous avons relevées au cours de ce travail sur la zone X et qui sont en faveur de relations anatomiques locales entre la zone X et la médullaire.

Il existe des rapports physiologiques entre le cortex surrénal et la médullo-surrénale et on peut très bien concevoir que la zone X bénéficie ou participe à ces relations physiologiques qui s'établissent soit par l'hypophyse, soit par la voie sanguine générale. Les liens anatomiques qui existent entre les deux parties de la surrénale chez les Mammifères et les autres vertébrés ont depuis longtemps soulevé le problème d'une synergie fonctionnelle. Depuis les expériences de Vogt, de Long et de Sayers, diverses hypothèses ont été soutenues ou combattues. Il ne nous appartient pas de rapporter ici les controverses, notamment à propos de la fonction corticotrope de l'hypophyse selon que l'on accepte la théorie de la régulation adrénalinique ou celle de la régulation hormonale. On trouvera une abondante bibliographie dans les mémoires ou les ouvrages de Vogt (1955), de Picard et Vitry (1959), de Malméjac (1959), de Soulairac (1959), de Cier et Klepping (1957), de Tuchmann-Duplessis (1956) et de Da Costa (1952). L'adrénaline passe pour un agent cortico-stimulant des plus actifs ; en effet, elle produit chez de nombreuses espèces une rapide élévation des corticostéroïdes dans le sang. Cependant le mécanisme d'action des hormones médullo-surrénaliennes dans la régulation corticotrope est encore

fort discuté. Pour Vogt, l'adrénaline pourrait agir directement sur le cortex surrénal, alors que pour Long, l'adrénaline interviendrait par le relais hypophysaire et la sécrétion d'A.C.T.H., cette amine médullaire étant pour cet auteur un stimulant spécifique de la fonction corticotrope. Par contre, d'autres auteurs, comme Sayers, pensent que l'adrénaline serait un agent d'agression non spécifique qui augmenterait le métabolisme général ; d'après la théorie humorale de Sayers, c'est l'élévation de la consommation tissulaire de corticoïdes sous l'effet de l'adrénaline qui serait responsable de la décharge corticotrope. On conçoit que la régulation de la sécrétion corticotrope peut être assurée par un double mécanisme autonome et métabolique (voir Tuchmann-Duplessis, 1956).

Si l'on tient compte des relations adrénaline-A.C.T.H., on peut supposer que l'adrénaline intervient dans la régulation de la zone X par l'intermédiaire d'A.C.T.H. dont nous avons montré les actions inhibitrices sur cette zone. D'autre part, on sait depuis les recherches de Carteret (1958) que chez la souris l'adrénaline produit une inhibition très marquée et prolongée de l'activité thyroïdienne et qu'elle augmente fortement les effets inhibiteurs de la cortisone sur la thyroïde. Ainsi, par la voie générale, que ce soit par relais corticotrope ou par relais thyroïdien, dont les actions sur la zone X de la souris sont différentes, l'adrénaline pourrait participer à la régulation de la zone X, ce que nous essayerons d'étudier dans cette III^e partie de la thèse.

D'autre part la juxtaposition de la médullaire et du cortex surrénal chez les vertébrés a fait supposer l'existence de relations anatomiques et physiologiques locales au sein même de la surrénale. Nous citerons pour mémoire les travaux de Vélican qui, chez l'homme (voir Da Costa, 1952), admet l'existence d'une zone de transition entre la corticale et la médullaire, caractérisée par un dispositif vasculaire qui établirait une régulation entre les deux zones par l'intermédiaire d'une substance colloïde.

En effet, les rapports vasculaires paraissent de première importance dans les relations entre le cortex et la médullaire. Bien que certaines recherches, comme celles de Gersh et Grollman (voir Da Costa, 1952), tendent à prouver que les réseaux capillaires cortical et médullaire ne communiquent pas entre eux et que le sang efférent des deux parties de la surrénale ne se mélange que dans les gros troncs veineux, ou bien que les groupes cellulaires de la médullo-surrénale seraient irrigués par un système artériel autonome qui ne pénétrerait pas par la corticale, mais directement par la médullaire (voir Harrison et Hoey, 1960), il est généralement admis que le mélange sanguin doit avoir lieu, car en partie au moins, certains mêmes capillaires irriguent des éléments corticaux et des éléments médullaires. On peut donc supposer, que grâce au système capillaire, la médullo-surrénale d'une part, et la partie la plus interne du cortex, c'est-à-dire les zones internes, dont la zone X, d'autre part, se trouvent réciproquement informées de leurs sécrétions hormonales et peuvent s'influencer en retour.

De plus, pour certains auteurs, comme Da Costa (1952), des aspects histologiques et histochimiques, par exemple la plus grande richesse en substance chromaffine de la portion juxtacorticale de la médullaire, seraient en faveur, dans certaines espèces animales (cheiroptères, bœuf, mouton, cheval) d'interactions locales. Mais dans le domaine des relations physiologiques locales entre le cortex et la médullaire, rien n'a été fait jusqu'à maintenant. Nous avons été les premiers en 1959, à signaler, à propos de la zone X de la souris, des structures morphologiques spéciales qui suggèrent des relations physiologiques entre la zone X et la médullo-surrénale. Ces structures morphologiques sont les suivantes :

— Chez la souris femelle vierge, les cordons cellulaires de la zone X sont souvent plus volumineux et mieux stimulés dans la partie interne de la zone, au contact de la médullo-surrénale. Ceci est net quand la zone X involue, aussi bien chez le mâle que chez la femelle, les cellules de la périphérie dégénèrent les premières alors que les cellules de la zone X restent longtemps actives autour de la médullaire. Quand l'involution lipidique

touche spontanément la zone X, chez la femelle vierge, elle commence en général par la périphérie et par le centre de la zone, et quand la dégénérescence vacuolaire est très avancée, très souvent il reste des groupes cellulaires de zone X bien stimulés au contact de la médullaire.

— On rencontre fréquemment dans la médullaire de la souris, soit des groupes dispersés de cellules de la zone X, soit des prolongements directs de cette zone, dont les cellules sont fortement stimulées ; souvent même, quand l'involution de la zone X est presque terminée on trouve encore des groupes cellulaires de zone X bien stimulés à l'intérieur de la médullo-surrénale. Nous avons parfois noté la présence de nombreux cordons éosinophiles de cellules de zone X directement en contact avec des cordons de cellules de la médullaire et branchés sur un même capillaire. Cette intrication extrême de groupes cellulaires de la zone X au sein de la médullaire est en faveur de relations fonctionnelles entre ces deux zones. Cet aspect d'ailleurs, n'est pas propre à la souris, et comme nous l'avons souligné dans l'introduction, dans plusieurs espèces animales (lapin, écureuil, campagnol par exemple), il existe des prolongements importants de la zone interne corticale qui pénètrent dans la médullaire.

— Un autre aspect de relations morphologiques est fourni, chez la souris, par l'apparition, après certains traitements hormonaux ou au cours de certains états physiologiques, de zones conjonctives qui isolent la zone X de la fasciculée et la fasciculée de la médullaire. Ainsi, après traitement par les androgènes, la zone X disparaît très vite et sur son emplacement se forme une large couche de conjonctif au contact de la médullaire. Après traitement par la cortisone, il apparaît très nettement un liseré conjonctif épais à la périphérie de la zone X, qui sépare sur toute sa surface la zone X de la zone fasciculée, alors que les cellules de la zone X sont bien développées au contact de la médullaire ; ce liseré conjonctif entre la zone X et la fasciculée a été rencontré quelquefois à l'état spontané chez certaines souris. Sans vouloir introduire ici une notion de finalité, ces deux aspects morphologiques très particuliers suggèrent que dans le cas de l'involution de la zone X provoquée par les androgènes, la médullaire est isolée de la fasciculée par un tissu conjonctif et que dans le cas du traitement par la cortisone, la zone X est isolée de la fasciculée par une zone conjonctive ; il semblerait que dans l'un et l'autre cas il y ait une sorte de protection, particulièrement nette pour la zone X vis-à-vis de la fasciculée après traitement par la cortisone, comme si la zone X établissait une barrière conjonctive du côté de la fasciculée pour se protéger d'une action hormonale locale venue de cette zone, alors que les contacts sont multipliés avec la médullo-surrénale, comme si celle-ci fournissait à la zone X une stimulation locale luttant contre l'inhibition produite par la fasciculée. Quoi qu'il en soit, il est évident, que l'apparition d'une zone conjonctive entre la fasciculée et la zone X, après cortisone, dont la texture est serrée, doit rendre très difficile le passage des capillaires de la fasciculée vers la zone X et que tout au moins, la circulation capillaire doit être très réduite dans la zone X, si elle est exclusivement assurée par des vaisseaux corticaux, sans suppléance de vaisseaux venant de la médullaire.

— Remarquons que l'apparition d'une capsule conjonctive entre la zone X et la fasciculée avait été décrite par Howard (1927) et Deanesly (1928), chez la souris normale, sans que ces auteurs y voient une image morphologique d'un processus de protection de la zone X vis-à-vis des stéroïdes de la fasciculée qui pourraient produire localement la dégénérescence graduelle de la zone X ; mais à l'époque, on ne connaissait rien de l'action des hormones sur la zone X, hormis les androgènes.

— Dans la dernière expérimentation relative à l'action des hormones thyroïdiennes sur la zone X, nous avons noté comme constante la diminution du volume de la médullo-surrénale parallèlement à l'involution lipidique de la zone X.

Toutes ces observations morphologiques semblent indiquer des liens très étroits entre la zone X et la médullaire qui pourraient être des relations physiologiques au sein

même de la surrénale, soit que la médullaire stimule la zone X, soit qu'elle produise au contraire son involution directement par le contact d'hormones sécrétées par la médullo-surrénale.

Quelles que soient les hypothèses émises sur les relations entre la zone X et la médullaire, il était nécessaire de les confirmer ou de les infirmer ; ce que nous avons essayé de faire par toute une série de recherches qui avaient pour but de mettre en évidence : des rapports volumétriques entre la zone X et la médullaire ; des modifications histochimiques de la médullaire au contact de la zone X ou en l'absence de zone X ; des rapports biochimiques entre le développement de la zone X et la teneur surrénalienne en amines médullaires ; l'action éventuelle par la voie générale, sur le développement de la zone X, de l'adrénaline, de la noradrénaline, de leur association entre elles ou avec d'autres hormones ; les effets sur la zone X, soit de la déconnection de la surrénale, soit de l'aspiration de la médullo-surrénale pour savoir si la présence de la médullaire est indispensable ou non pour le maintien de la zone X.

CHAPITRE PREMIER

RAPPORTS VOLUMÉTRIQUES ENTRE LA ZONE X, LA MÉDULLO-SURRÉNALE ET LE CORTEX SURRÉNAL

Dans l'étude des relations possibles entre la zone X et la médullo-surrénale, les variations du volume de la zone X et de la médullo-surrénale au cours de divers états physiologiques, peuvent apporter des données morphologiques intéressantes. Dès 1927, Howard avait noté que chez la souris la médullaire semblait augmenter quand la zone X disparaissait. Par contre nous avons remarqué, dans l'expérimentation concernant l'action des hormones thyroïdiennes sur la zone X, que la médullaire paraissait diminuer en même temps que se produisait l'involution lipidique de la zone X. Dans les deux cas, l'étude des volumes n'avait pas été faite. Il était donc nécessaire de confronter ces résultats contradictoires en se basant sur un examen précis volumétrique des différentes zones du cortex surrénal et de la médullaire.

I. — TECHNIQUES

Deux séries expérimentales ont été réalisées sur deux souches de souris, R.A.P. et Swiss. Les deux surrénales sont pesées, mais une seule, la droite, est utilisée pour mesurer par la méthode des pesées des coupes histologiques en série après projection sur papier, le volume de la zone X, le volume de la médullaire et le volume du cortex surrénal qui comprend, à l'exclusion de la zone X, les zones fasciculée et glomérulée ; ces volumes sont exprimés en mm^3 . Dans la seconde série, nous avons donné en outre, le volume total de la surrénale, ainsi que le pourcentage relatif des volumes de la zone X, de la médullaire et du cortex surrénal, par rapport au volume total de la surrénale.

a) 1^{re} SÉRIE : elle comporte des souris adultes des deux sexes, de souche R.A.P. issues d'un même groupement familial ; ces souris sont réparties en deux groupes de 10 lots. Un premier groupe, sacrifié au printemps 1958, comprend des individus âgés de 104 à 130 jours, femelles vierges, mâles normaux et mâles castrés depuis 35 à 63 jours. Le second groupe, sacrifié en été 1958, comprend des individus âgés de 70 à 110 jours, femelles vierges, mâles normaux et mâles castrés depuis 42 à 63 jours. Dans chaque groupe, et dans les lots femelles vierges et mâles castrés, les individus sont divisés en deux

catégories : ceux dont les cellules de la zone X sont en belle activité (I) et ceux dont les cellules de la zone X sont très peu actives ou en involution (II). On sait en effet, que chez la souris adulte femelle, après l'âge de 50 jours et jusqu'à 200 jours (voir 1^{re} partie), le développement de la zone X peut varier considérablement d'une souris à l'autre chez des individus de même âge et même au sein d'un même groupement familial, en dehors des variations raciales que nous avons décrites. Il faut noter que les vacuoles lipidiques, qui représentent le processus de dégénérescence de la zone X chez la femelle, n'entrent pas dans le calcul du volume de la zone X. Seules les cellules intactes ont été retenues pour évaluer le volume de la zone X. Chaque lot comprend environ 10 individus.

b) 2^e SÉRIE : par opposition à la 1^{re} série elle est composée de jeunes souris des deux sexes, âgées de 35 jours seulement et de souche Swiss. Cette série comprend 7 familles, le nombre des descendants étant de 67 : 34 mâles et 33 femelles, sacrifiés en juin 1961. A cet âge la zone X est bien développée chez tous les individus. Ces mêmes souris, ayant fait l'objet dans le chapitre 3 de la 1^{re} Partie, de l'exposé des résultats concernant le volume total de la surrénale, le volume du cortex et le volume de la zone X, nous ne retiendrons ici que les rapports volumétriques entre la zone X et la médullaire, ainsi que le pourcentage relatif des zones par rapport au volume total de la surrénale, phénomènes qui n'avaient pas été décrits précédemment et qui entrent dans le cadre des relations entre la zone X et la médullaire (voir pour les détails des techniques, ainsi que pour les résultats relatifs aux variations familiales et individuelles des volumes de la zone X et des zones du cortex, le chapitre 3 de la 1^{re} Partie).

II. — RESULTATS

A) 1^{re} SÉRIE. *Souris adultes* (voir tableaux 25 et 26).

Le volume de la zone X est identique dans les différents lots de mâles castrés (0,21 à 0,24 mm³). Chez la femelle adulte vierge il varie beaucoup, allant de 0,02 mm³ à 0,54 mm³. Chez une femelle où la zone X est encore très développée malgré l'âge de l'animal, le volume atteint près d'un mm³.

Il ne semble pas qu'il y ait de relations nettes entre le volume de la zone X et le volume du cortex surrénal (fasciculée + glomérulée). En effet, le volume du cortex reste inchangé chez la femelle quel que soit le volume de la zone X active, dans les deux groupes : 1,79 mm³ et 1,85 mm³ pour 0,54 mm³ et 0,12 mm³ dans le 1^{er} groupe ; 1,64 mm³ et 1,65 mm³ pour 0,14 mm³ et 0,02 mm³ dans le 2^e groupe. Chez le mâle castré le volume du cortex ne subit que de très faibles variations par rapport au mâle normal. Il semble donc que le volume de la zone X et le volume du cortex soient indépendants l'un de l'autre ; le développement de la zone X, aussi bien chez le mâle que chez la femelle, ne produit pas une diminution du volume de la fasciculée. Si chez le mâle castré, l'augmentation du poids de la surrénale paraît due au développement de la zone X, la différence pondérale entre la surrénale des femelles adultes vierges et celles des mâles adultes normaux ne peut être expliquée exclusivement par la présence de la zone X chez la femelle ; elle fait aussi intervenir le volume de la fasciculée et de la glomérulée, qui dans le sexe femelle sont nettement plus élevés.

S'il n'y a pas de rapports volumétriques entre la zone X et le cortex surrénal, existe-t-il par contre des rapports entre la zone X et la médullaire au point de vue volume ?

Une première constatation s'impose, les variations du volume de la médullaire dans les différents lots sont relativement peu importants ; ces variations s'étendent de 0,21 mm³ à 0,30 mm³, chez les femelles vierges, les mâles normaux et les mâles castrés.

TABLEAU 25

Poids surrénalien absolu, volumes (en mm³) du Cortex surrénal, de la zone X et de la Médullo-surrénale, chez des souris adultes, femelles, mâles normaux et mâles castrés.

GROUPES	LOTS	SEXE	ETAT DE LA ZONE X (*)	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)	VOLUME DU CORTEX (**) (en mm ³)	VOLUME DE LA ZONE X (en mm ³)	VOLUME DE LA MÉDULLAIRE (en mm ³)
1 ^{er}	1	Femelles adultes vierges	I	5,1 ± 0,1	1,99 ± 0,20	0,54 ± 0,11	0,23 ± 0,02
	2		II	4,3 ± 0,1	1,85 ± 0,09	0,12 ± 0,04	0,25 ± 0,02
	3	Mâles adultes normaux		2,8 ± 0,2	1,00 ± 0,33		0,24 ± 0,03
2 ^e	4	Mâles adultes castrés	I	3,3 ± 0,5	1,08 ± 0,48	0,24 ± 0,08	0,21 ± 0,02
	5		II	3,1 ± 0,2	1,11 ± 0,15	0,21 ± 0,02	0,26 ± 0,01
	6	Femelles adultes vierges	I	3,8 ± 0,1	1,64 ± 0,02	0,14 ± 0,03	0,26 ± 0,03
	7		II	4,4 ± 0,4	1,65 ± 0,18	0,02 ± 0,01	0,34 ± 0,02
	8	Mâles adultes normaux		2,6 ± 0,1	1,01 ± 0,18		0,30 ± 0,02
	9	Mâles adultes castrés	I	3,2 ± 0,3	0,91 ± 0,15	0,23 ± 0,06	0,25 ± 0,01
	10		II	3,7 ± 0,1	1,30 ± 0,07	0,24 ± 0,06	0,29 ± 0,02

(*) I : cellules en belle activité. II : cellules peu actives ou en involution.

(**) A l'exclusion de la zone X (fasciculée + glomérulée).

TABLEAU 26

Différences (en p. 100), valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour le volume du Cortex surrénal, le volume de la zone X et le volume de la Médullaire chez les souris adultes, femelles, mâles normaux et mâles castrés.

GROUPE	SEXE	LOTS COMPARÉS	VOLUME DU CORTEX			VOLUME DE LA ZONE X			VOLUME DE LA MÉDULLAIRE		
			Différence en %	t	p	Différence en %	t	p	Différence en %	t	p
1 ^{er} groupe	Femelles	Lot 1 / Lot 2	— 7,0	0,71	p = 0,5	— 77,8	3,81	0,001 < p < 0,01	+ 8,7	0,54	p = 0,6
		Lot 3 / Lot 4	+ 8,0	0,02	p > 0,9				— 12,5	0,03	p > 0,9
	Mâles	Lot 3 / Lot 5	+ 11,0	0,62	0,5 < p < 0,6				+ 8,3	0,04	p > 0,9
		Lot 4 / Lot 5	+ 2,7	0,11	p > 0,9	— 12,5	0,56	p = 0,6	+ 23,8	0,65	0,5 < p < 0,6
		Lot 6 / Lot 7	+ 0,6	0,05	p > 0,9	— 85,7	4,38	0,001 < p < 0,01	+ 30,8	2,10	p = 0,05
2 ^e groupe	Femelles	Lot 8 / Lot 9	— 9,9	0,02	p > 0,9				— 16,7	1,21	0,2 < p < 0,3
	Mâles	Lot 8 / Lot 10	+ 28,7	1,97	0,05 < p < 0,1				— 3,3	0,33	0,7 < p < 0,8
		Lot 9 / Lot 10	+ 42,8	2,4	0,05 < p < 0,1	+ 4,3	0,16	0,8 < p < 0,9	+ 16,0	0,97	0,3 < p < 0,4

Toutefois, il faut préciser que, chez la femelle le volume de la médullaire augmente quand le volume de la zone X diminue, ce qui confirme les premières observations de Howard (1927), mais cette augmentation n'est que de + 8,7 % et n'est pas statistiquement significative dans le 1^{er} groupe ($p = 0,6$), alors qu'elle atteint + 30,8 % dans le 2^e groupe et qu'elle est à la limite de la signification ($p = 0,05$) ; or c'est justement dans ce lot du 2^e groupe que la zone X est particulièrement atrophiée, puisque le volume de la zone X ne dépasse pas 0,02 mm³ contre 0,12 mm³ dans le 1^{er} groupe. D'autre part, chez les mâles, on peut considérer que le volume de la médullaire est peu modifié par la castration ; dans le 2^e groupe il reste inférieur à celui des mâles normaux et dans le 1^{er} groupe les différences ne sont pas significatives. Donc l'apparition de la zone X ne provoque, ni une augmentation, ni une diminution du volume de la médullaire chez le mâle castré. Cependant nous retrouverons chez les mâles castrés les phénomènes constatés chez les femelles, à savoir que le volume de la médullaire est plus important quand les cellules de la zone X sont en involution ; mais cette augmentation, qui est de l'ordre de + 23,8 % dans le 1^{er} groupe et de + 16,0 % dans le 2^e groupe, n'est pas statistiquement significative.

Ainsi, s'il existe quelques relations volumétriques entre la médullaire et la zone X, elles ne sont pas nettes ; ces relations sont dans le sens d'une augmentation du volume de la médullaire quand la zone X diminue de volume ou d'activité cellulaire. Elles ne peuvent être retenues qu'à l'intérieur d'un même sexe, car si l'on compare les mâles castrés et les femelles qui possèdent une zone X, on se rend compte qu'à de très grandes variations du volume de la zone X ne correspondent pas des variations du volume de la médullaire ; par exemple dans le lot 1 le volume de la zone X est de 0,54 mm³ et celui de la médullaire est de 0,23 mm³, alors que dans le lot 4 le volume de la zone X est de 0,24 mm³ et celui de la médullaire est de 0,21 mm³. Il faut remarquer toutefois que le plus grand volume de la médullaire relevé dans cette expérimentation correspond au plus petit volume de la zone X.

B) 2^e SÉRIE. *Jeunes souris de 35 jours* (voir tableaux 27 et 28).

De l'étude des différents volumes surrénaliens dans sept familles de souris et de la comparaison entre les deux sexes dans chaque famille, on peut retenir les principaux faits suivants :

a) Dans toutes les familles le volume total de la surrénale est toujours supérieur chez la femelle, la différence variant de + 22 % à + 66 % : le volume du cortex (glomérulée + fasciculée) est pratiquement identique dans les deux sexes sauf pour une famille ; le volume de la zone X correspond dans l'ensemble, à la différence de volume qui existe entre les mâles et les femelles pour le volume total de la surrénale ; donc, chez la jeune souris, chez laquelle la zone X est bien développée, le dimorphisme pondéral et volumétrique de la surrénale en faveur du sexe femelle, est principalement dû à la zone X.

b) Dans les sept familles étudiées, le volume de la médullaire est plus faible chez les individus femelles ; par rapport aux mâles, cette différence est de l'ordre de — 11 % à — 29 % : les différences entre les moyennes sont statistiquement significatives dans quatre familles (tableau 27). Comme chez le mâle il n'y a pas de zone X, alors qu'elle est bien développée chez la femelle, il faut admettre que chez la femelle, la présence de la zone X va de pair avec une diminution du volume de la médullaire par rapport aux mâles, ou qu'inversement la disparition de la zone X au moment de la puberté s'accompagne d'une augmentation du volume de la médullaire chez le mâle.

c) Le pourcentage relatif des volumes des zones de la surrénale (tableau 28) montre que le pourcentage relatif du volume de la médullaire par rapport au volume total

TABLEAU 27

Volumes en mm³ de la surrénale totale, du Cortex (fasciculée + glomérulée), de la zone X et de la Médullaire, pour chaque famille et pour les deux sexes ; différences en %, valeurs de « t » et grandeurs des probabilités (p) des significations des différences pour les divers volumes surrénaux, entre les deux sexes dans chaque famille, chez de jeunes souris âgées de 35 jours.

N° DES FAMILLES	SEXE	VOLUME TOTAL DE LA SURRÉNALE		VOLUME DU CORTÈX		VOLUME DE LA ZONE X (en mm ³)	VOLUME DE LA MÉDULLAIRE	
		Valeur en mm ³	Probabilités	Valeur en mm ³	Probabilités		Valeur en mm ³	Probabilités
922	Mâle	1,044 ± 0,053	+ 42 % t = 3,25 p = 0,01	0,862 ± 0,039	+ 24 % t = 0,87 0,4 < p < 0,5		0,192 ± 0,018	— 29 % t = 2,39 0,02 < p < 0,05
	Femelle	1,484 ± 0,783		1,070 ± 0,140		0,254 ± 0,022	0,137 ± 0,007	
932	Mâle	0,974 ± 0,043	+ 28 % t = 3,18 0,01 < p < 0,02	0,781 ± 0,032	— 3 % t = 0,28 0,7 < p < 0,8		0,197 ± 0,012	— 12 % t = 0,76 0,4 < p < 0,5,
	Femelle	1,247 ± 0,024		0,763 ± 0,021		0,311 ± 0,007	0,175 ± 0,008	
926	Mâle	1,088 ± 0,051	+ 23 % t = 3,29 0,01 < p < 0,02	0,864 ± 0,040	+ 6 % t = 0,76 0,4 < p < 0,5		0,220 ± 0,016	— 24 % t = 3,32 0,01 < p < 0,02
	Femelle	1,342 ± 0,056		0,924 ± 0,062		0,257 ± 0,019	0,169 ± 0,005	
931	Mâle	1,046 ± 0,067	+ 38 % t = 3,36 0,01 < p < 0,02	0,830 ± 0,059	+ 7 % t = 0,09 p < 0,9		0,218 ± 0,017	— 12 % t = 1,11 0,3 < p < 0,4
	Femelle	1,448 ± 0,100		0,892 ± 0,035		0,369 ± 0,053	0,194 ± 0,014	

TABLEAU 27 (suite)

N° DES FAMILLES	SEXE	VOLUME TOTAL DE LA SURRÉNALE		VOLUME DU CORTÈX		VOLUME DE LA ZONE X (en mm ³)	VOLUME DE LA MÉDULAIRE	
		Valeur en mm ³	Probabilités	Valeur en mm ³	Probabilités		Valeur en mm ³	Probabilités
929	Mâle	0,949 ± 0,053	+ 42 % t = 6,82	0,763 ± 0,043	+ 10 % t = 0,17		0,176 ± 0,012	— 22 % t = 3,52
	Femelle	1,357 ± 0,033	p < 0,001	0,845 ± 0,025	0,8 < p < 0,9	0,384 ± 0,030	0,139 ± 0,004	0,001 < p < 0,01
934	Mâle	1,099 ± 0,014	+ 66 % t = 7,96	0,884 ± 0,014	+ 48 % t = 3,99		0,223 ± 0,007	— 14 % t = 3,09
	Femelle	1,829 ± 0,108	p < 0,001	1,314 ± 0,127	0,01 < p < 0,02	0,369 ± 0,021	0,194 ± 0,005	0,02 < p < 0,05
928	Mâle	1,233 ± 0,075	+ 27 % t = 2,63	0,997 ± 0,063	+ 7 % t = 0,73		0,225 0,017	— 11 % t = 0,93
	Femelle	1,575 ± 0,110	0,02 < p < 0,05	1,071 ± 0,072	0,4 < p < 0,5	0,307 ± 0,033	0,202 ± 0,014	0,3 < p < 0,4

TABLEAU 28

Pourcentage relatif des volumes du Cortex surrénal (Glomérulée + fasciculée), de la zone X et de la médullaire, par rapport au volume total de la surrénale, dans les deux sexes et dans chaque famille, chez des jeunes souris âgées de 35 jours.

N° DES FAMILLES	SEXE	CORTEX SURRÉNAL (GLOMÉRULÉE + FASCICULÉE)	ZONE X	MÉDULLAIRE
922	Mâle	82,5 %		17,5 %
	Femelle	71,1 %	17,1 %	10,8 %
932	Mâle	80,2 %		19,8 %
	Femelle	61,2 %	24,9 %	13,9 %
926	Mâle	79,4 %		20,6 %
	Femelle	68,8 %	19,1 %	12,1 %
931	Mâle	79,4 %		20,6 %
	Femelle	61,6 %	25,5 %	12,9 %
929	Mâle	80,4 %		19,6 %
	Femelle	62,2 %	28,3 %	9,5 %
934	Mâle	80,5 %		19,5 %
	Femelle	71,8 %	20,1 %	8,1 %
928	Mâle	80,8 %		19,2 %
	Femelle	68,0 %	19,2 %	12,8 %

de la surrénale est toujours beaucoup plus élevé dans le sexe mâle (de 17,5 % à 20,6 %) que dans le sexe femelle (de 8,1 % à 13,9 %), ce qui confirme les données précédentes.

d) Contrairement à ce que nous avons constaté chez les adultes dans la 1^{re} série, chez les femelles de la 2^e série, aux plus faibles volumes de la zone X ne correspondent pas d'une manière régulière les plus forts volumes de la médullaire. Par exemple, la famille 922, qui possède le plus petit volume pour la zone X, a aussi le plus petit volume pour la médullaire. Ces relations paraissent peu significatives.

e) Il existe des variations du volume médullaire entre les familles dans les deux sexes ; ces variations peuvent être significatives entre certaines familles ; elles sont parallèles aux variations familiales décrites dans la 1^{re} partie pour les poids surrénaux et le volume de la zone X. (Les détails de ces résultats peuvent être consultés dans une publication récente : Alassimone, 1962).

III. — CONCLUSIONS

De l'étude comparée des résultats de la 1^{re} série composée de souris adultes femelles, chez lesquelles la zone X entre en involution et de mâles adultes normaux et castrés, et de ceux de la 2^e série composée de jeunes sœurs âgées de 35 jours, mâles et femelles, chez lesquelles la zone X est en plein développement, on peut dégager quelques conclusions intéressantes pour les rapports entre la zone X et la médullaire :

1) Il n'y a pas de relations entre le volume du cortex surrénal (glomérulée + fasciculée) et le volume de la zone X, aussi bien chez les adultes que chez les jeunes individus. La zone X semble se comporter en tout cas pour son développement volumétrique, comme une zone indépendante du reste du cortex surrénal. Pour cette raison, il est difficile de la rattacher au cortex surrénal. En effet, si, comme il est admis, elle était la 3^e zone du cortex surrénal, son développement devrait être inversement proportionnel à celui de la zone fasciculée ; cette hypothèse jusqu'à maintenant acceptée, parce que basée uniquement sur des observations histologiques, sans apport des données volumétriques, est infirmée par nos résultats qui apportent des notions précises sur les volumes des diverses parties de la surrénale. La zone X s'hypertrophie ou involue, sans que le volume de la fasciculée soit modifié.

2) Il existe des relations entre le volume de la zone X et le volume de la médullo-surrénale, qui diffèrent suivant que les souris sont adultes ou très jeunes.

Chez les jeunes individus de 35 jours, date à laquelle les mâles n'ont plus de zone X, alors que la zone X est très développée chez les femelles, le volume de la médullaire est toujours plus élevé chez les mâles. Cette différence n'existe pas chez les souris adultes. Ainsi, par rapport aux mâles de même âge, pendant la période du plein développement de la zone X, on peut considérer que la présence de la zone X chez la femelle va de pair avec une diminution du volume de la médullaire.

D'autre part, chez les individus adultes, âgés de plus de 3 mois, date à laquelle la zone X est en involution, il semble que lorsque le volume de la zone X diminue ou que les cellules de la zone X dégèrent, le volume de la médullaire augmente, aussi bien dans le sexe femelle que dans le sexe mâle après castration.

Bien qu'il soit difficile de retenir des conclusions définitives sur les rapports entre la zone X et la médullaire, en se basant exclusivement sur les résultats de cette expérimentation consacrée à l'étude des volumes des zones de la surrénale, il ne fait pas de doute que la comparaison des volumes de la zone X et de la médullaire au cours des divers états physiologiques, est en faveur de relations morphologiques entre la zone X et la médullo-surrénale, puisque le développement de la zone X est inversement proportionnel au développement de la médullaire.

CHAPITRE II

RAPPORTS ENTRE LE DÉVELOPPEMENT DE LA ZONE X ET LA TENEUR SURRÉNALIENNE EN AMINES MÉDULLAIRES

Les relations volumétriques entre la zone X et la médullaire devaient être complétées par une étude de la teneur surrénalienne en amines médullaires. Déjà, des travaux effectués dans le laboratoire en 1958 et 1959 donnaient certaines précisions sur le taux des amines médullaires chez la souris en fonction des variations de l'état physiologique. Ces recherches doivent être ici résumées puisqu'elles ont servi de base à l'expérimentation que nous décrirons dans ce chapitre.

I. — ETUDE DES VARIATIONS DE LA TENEUR SURRÉNALIENNE EN AMINES MÉDULLAIRES EN FONCTION DU SEXE, DE L'ÂGE ET DE LA CASTRATION CHEZ LA SOURIS. (Beauvallet et Delost, 1958).

Plusieurs auteurs ont mesuré le taux des amines médullaires de la surrénale chez divers Mammifères (Von Euler, 1955). Chez la souris, il ressort des expériences de Beauvallet et Delost (1958) sur la souche R.A.P., que le taux global des amines, adrénaline et noradrénaline, évalué en γ d'adrénaline, présente des variations selon le sexe, l'âge et après castration, que l'on peut résumer ainsi (voir tableau 29) :

a) *Sexe* : la surrénale du mâle, quel que soit l'âge, contient nettement plus d'amines médullaires que celle de la femelle ; ceci est valable aussi bien pour la teneur relative par mg de surrénale que pour la teneur absolue. Les différences sont statistiquement très significatives ; elles sont de l'ordre de 71 % (lots 7 et 10), 108 % (lots 1 et 2) et 541 % (lots 5 et 9) en ce qui concerne la teneur relative ; de 11 % (lots 7 et 10), 32 % (lots 1 et 2) et 328 % (lots 5 et 9) pour la teneur absolue (voir tableau 29). Ces résultats concordent avec nos précédentes observations qui ont montré que le volume de la médullaire est plus important chez le mâle.

b) *Age* : le taux des amines médullaires est faible chez les jeunes individus ; il augmente brusquement à partir d'un âge donné, variable suivant le sexe : 62-80 jours chez le mâle, 92-100 jours chez la femelle ; l'augmentation qui atteint 100 à 242 % est

TABLEAU 29

Variations de la teneur absolue et de la teneur relative en Amines médullaires de la surrénale de la souris, en fonction du sexe, de l'âge et après castration ; poids surrénalien absolu et volume de la médullaire correspondant (d'après Beauvallet et Delost, 1958).

SÉRIES	SEXE	LOTS	AGE (jours)	POIDS SURRÉ- NALIEN ABSOLU (mg)	TENEUR ABSOLUE EN AMINES D'UNE SURRÉ- NALE (γ)	TENEUR RELATIVE EN AMINES PAR MG DE SURRÉ- NALE (γ)	VOLUME DE LA MÉDUL- LAIRE (mm ³)
1 ^{re} série	Femelles normales	1	106-120	4,9 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,5	0,71 $\pm$ 0,15	0,24 $\pm$ 0,01
	Mâles normaux	2	104-114	3,0 $\pm$ 0,3	4,5 $\pm$ 0,7	1,48 $\pm$ 0,22	0,24 $\pm$ 0,03
	Mâles castrés depuis 35 j.	3	107-112	2,9 $\pm$ 0,1	3,8 $\pm$ 0,6	1,31 $\pm$ 0,27	0,20 $\pm$ 0,02
	Mâles castrés depuis 63 j.	4	129-130	4,0 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,2	0,82 $\pm$ 0,09	0,32 $\pm$ 0,05
2 ^e série	Femelles normales	5	77-80	3,9 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,2	0,18 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,03
		6	92-100	4,8 $\pm$ 1,3	2,4 $\pm$ 0,9	0,40 $\pm$ 0,33	0,31 $\pm$ 0,03
		7	104-111	4,3 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,4	0,40 $\pm$ 0,10	0,36 $\pm$ 0,01
	Mâles normaux	8	31-46	2,5 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,4	0,60 $\pm$ 0,14	0,22 $\pm$ 0,02
		9	62-80	2,6 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,6	1,18 $\pm$ 0,25	0,27 $\pm$ 0,02
		10	100-110	2,9 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,7	0,70 $\pm$ 0,18	0,36 $\pm$ 0,01
	Mâles castrés depuis 42 j.	11	74	3,0 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1	0,62 $\pm$ 0,04	0,25 $\pm$ 0,04
	Mâles castrés depuis 63 j.	12	95-106	4,4 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,3	0,46 $\pm$ 0,10	0,29 $\pm$ 0,02

statistiquement significative ; puis le taux se stabilise à partir de l'âge de 80 jours chez le mâle et de 100 jours chez la femelle.

c) *Castration* : elle produit chez le mâle une baisse des teneurs surrenaliennes absolue et relative en amines médullaires ; celles-ci sont d'autant plus abaissées que le nombre de jours après castration est plus grand ; la castration tend à établir chez le mâle adulte au bout de 63 jours, des teneurs absolue et relative voisines de celles de la femelle de même âge.

D'après les auteurs, ces variations ne peuvent être mises sur le compte du classique dimorphisme sexuel pondéral de la surrenale, comme en attestent les teneurs absolues qui sont plus élevées chez le mâle alors que le poids surrenalien est plus faible que chez la femelle. Elles sont peut-être liées aux variations du volume de la médullaire.

II. — ETUDE DES RELATIONS ENTRE LA TENEUR SURRENALIENNE EN AMINES MEDULLAIRES ET LE VOLUME MEDULLAIRE CHEZ LA SOURIS

(Delost et Beauvallet, 1959)

Utilisant le lot expérimental précédent, les mêmes auteurs comparent la teneur absolue en amines médullaires, contenues dans la surrenale gauche utilisée pour l'extraction des amines, au volume médullaire de la surrenale droite sur laquelle, après étude histologique, est évalué le volume de la médullaire en mm^3 par la méthode des coupes en série. Ces résultats sont consignés dans le tableau 29.

Les modifications de la teneur absolue en amines médullaires constatées en fonction du sexe, de l'âge et de la castration, ont assez peu de relation avec le volume de la médullo-surrenale.

— En effet, dans la 1^{re} série, aucune différence n'est statistiquement significative entre les lots pour le volume de la médullaire (femelles normales, mâles normaux et mâles castrés) alors que la teneur en amines médullaires est variable.

— Toutefois, dans la 2^e série et dans les deux sexes il existe des différences significatives entre les individus les plus jeunes et les individus les plus âgés, en ce qui concerne le volume de la médullaire : pour les *femelles* : $0,01 < p < 0,02$, pour les *mâles* : $0,001 < p < 0,01$. Or dans ces deux cas, au volume plus important de la médullaire constaté chez les individus plus âgés, correspondent des teneurs absolues et relatives plus élevées.

— Ces auteurs estiment que la teneur relative en amines par mm^3 de volume médullaire subit des variations parallèles à la teneur relative par mg de poids de la surrenale totale ; que d'autre part, chez la souris, la teneur surrenalienne en amines médullaires relèverait d'équilibres hormonaux relativement indépendants du volume de la médullo-surrenale et qu'il est préférable, au point de vue physiologique, de donner plus de valeur à la teneur absolue en amines qu'aux diverses teneurs relatives.

— Quoi qu'il en soit, si les rapports entre le volume de la médullo-surrenale et la teneur en amines médullaires ne sont pas toujours évidents, il faut retenir des expériences de Delost et Beauvallet que, lorsque les différences sont statistiquement significatives, l'augmentation de la teneur en amines médullaires de la surrenale gauche va de pair avec une augmentation du volume de la médullaire de la surrenale droite.

III. — ETUDE DES RELATIONS ENTRE LA TENEUR SURRENALIENNE EN AMINES MEDULLAIRES ET LE VOLUME DE LA ZONE X CHEZ LA SOURIS (voir tableau 30)

Les observations de Delost et Beauvallet montrant que si la teneur surrénalienne en amines médullaires variait suivant le sexe, l'âge et après castration, ces variations n'avaient pas de rapports très étroits avec les modifications du volume de la médullo-surrénale, nous avons supposé que ces variations étaient peut-être en relation avec le développement de la zone X. Dans le but de vérifier cette hypothèse, nous avons évalué la teneur absolue en amines médullaires de la surrénale en fonction de l'état d'activité et du volume absolu de la zone X.

A) TECHNIQUES.

Les souris, de souche R.A.P., utilisées dans cette expérimentation, sont les mêmes qui ont servi à l'étude des rapports volumétriques entre la zone X, la médullo-surrénale et le cortex surrénal (1^{re} série) (voir chapitre I de la III^e partie).

Elles constituent 10 lots, de 10 individus par lot, femelles adultes vierges, mâles adultes normaux et castrés, répartis en 2 groupes : le premier groupe étant sacrifié au printemps 1958, le second groupe en été 1958.

Sur la *surrénale gauche* est effectué le dosage des amines médullaires qui donne le taux global d'adrénaline et de noradrénaline évalué en μg d'adrénaline sur la pression artérielle du rat (voir Beauvallet et Delost, 1958) : après sacrifice à l'éther et pesée de la surrénale, l'extraction des amines est faite sur la surrénale entière d'après la technique de Von Euler (1955) ; le dosage des amines est fait par une méthode biologique, mise au point par Beauvallet, qui utilise la pression artérielle du rat mâle chloralosé, vagotomisé et soumis à des injections d'hexaméthonium. Le rapport de l'adrénaline et de la noradrénaline n'ayant pu être précisé chez la souris en raison des trop petites quantités qui se trouvent dans la glande, on évalue le taux global des deux amines en μg d'adrénaline.

La *surrénale droite* sert à mesurer, par la méthode de pesage des coupes histologiques en série, le volume de la zone X, le volume de la médullaire et le volume du cortex surrénal. Rappelons que dans chaque lot qui possède une zone X, les individus sont divisés en deux catégories : ceux dont les cellules de la zone X sont en belle activité (I) et ceux dont les cellules de la zone X sont peu actives ou en involution (II) ; cette division s'étant avérée capitale pour l'étude des variations de la teneur en amines médullaires.

B) RÉSULTATS.

a) Comparaison des teneurs en amines entre les sexes et après castration.

Les mâles adultes normaux, qui sont dépourvus de zone X ont la teneur en amines la plus élevée, comparativement aux mâles castrés et aux femelles.

Chez les mâles castrés, les lots où les cellules de la zone X sont actives ont une faible teneur en amines médullaires (2,7 μg contre 4,5 μg pour les mâles normaux dans le 1^{er} groupe ; 1,5 μg contre 2,9 μg dans le 2^e groupe) ; alors que les lots où les cellules de la zone X sont peu actives ou involuées, bien que le volume total de la zone X soit sensiblement le même, ont une teneur plus élevée, qui se rapproche de celle des mâles adultes non castrés (les différences sont statistiquement à la limite de la signification $0,1 < p < 0,2$).

Chez les femelles adultes vierges, il existe aussi des différences importantes entre le lot des individus où la zone X est bien développée (faible teneur en amines) et celui

TABLEAU 30

Teneurs absolues en amines médullaires (en μg) de la surrenale gauche comparées aux volumes de la zone X (en mm^3) et de la médulla surrenale (en mm^3) de la surrenale droite, chez des souris adultes femelles, mâles normaux et mâles castrés.

GROUPES	LOTS	SEXE	ETAT DE LA ZONE X (*)	POIDS SURRENALIEN ABSOLU (mg)	TENEUR ABSOLUE EN AMINES DE LA SURRENALE GAUCHE (μg)	VOLUME DE LA ZONE X DE LA SURRENALE DROITE (mm^3)	VOLUME DE LA MÉDULLAIRE DE LA SURRENALE DROITE (mm^3)
1 ^{er} groupe	1	Femelles adultes vierges	I	$5,1 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,4$	$0,54 \pm 0,11$	$0,23 \pm 0,02$
	2		II	$4,3 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,7$	$0,12 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,02$
	3	Mâles adultes normaux		$2,8 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,7$		$0,24 \pm 0,03$
	4	Mâles adultes castrés	I	$3,3 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,08$	$0,21 \pm 0,02$
2 ^e groupe	5		II	$3,1 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,4$	$0,21 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,04$
	6	Femelles adultes vierges	I	$3,8 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,03$
	7		II	$4,4 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,5$	$0,02 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,02$
	8	Mâles adultes normaux		$2,6 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,4$		$0,30 \pm 0,02$
	9	Mâles adultes castrés	I	$3,2 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,1$	$0,23 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,04$
	10		II	$3,7 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,06$	$0,29 \pm 0,02$

(*) I : cellules en belle activité. — II : cellules peu actives ou en involution.

où elle est en involution (teneur élevée : 4,0 μg contre 2,6 μg dans le 1^{er} groupe ; 2,2 μg contre 0,8 μg dans le 2^e groupe) ; les calculs statistiques indiquent des différences significatives ou à la limite de la signification ($p = 0,2$ dans le 1^{er} groupe ; $0,02 < p < 0,05$ dans le 2^e groupe). La teneur en amines médullaires des surrénales des femelles adultes vierges dont la zone X est involuée se rapproche beaucoup de celle des mâles adultes normaux (4,0 μg contre 4,5 μg dans le 1^{er} groupe ; 2,2 μg contre 2,9 μg dans le 2^e groupe). Tous les résultats sont comparables dans les deux groupes.

b) *Variations saisonnières de la teneur en amines.*

La comparaison des deux groupes dans le tableau 30 montre que les teneurs absolues en amines médullaires sont nettement plus basses dans le second groupe sacrifié en été, aussi bien pour les femelles que pour les mâles adultes normaux et castrés. Chez les mâles adultes castrés, le volume de la zone X est pratiquement identique dans les deux groupes, alors que la teneur en amines est plus faible en été qu'au printemps ; il existerait donc, chez le mâle, des variations de la teneur absolue en amines qui n'ont pas de relation avec le volume de la zone X et qui seraient probablement des variations saisonnières ; ceci doit être rapproché des suggestions de Howard-Miller qui supposait que le développement de la zone X présentait des variations saisonnières chez la souris. Nos résultats confirment cette hypothèse en ce qui concerne le sexe femelle, qui montre des variations saisonnières du volume de la zone X, mais non en ce qui concerne le sexe mâle, chez lequel seules les variations de la teneur en amines sont apparentes.

C) CONCLUSIONS.

A condition de tenir compte des variations saisonnières de la teneur absolue en amines médullaires, c'est-à-dire de comparer uniquement des lots appartenant à une même saison, il semble, d'après nos résultats, que la teneur en amines médullaires de la surrénale gauche soit inversement proportionnelle au développement de la zone X évalué par le volume de la zone X de la surrénale droite.

a) En effet, chez la *femelle adulte vierge*, la teneur en amines médullaires augmente fortement quand la zone X diminue de volume et quand les cellules de la zone entrent en involution lipidique ; quand la zone X a pratiquement disparu, la teneur en amines est voisine de celle que l'on rencontre chez le mâle adulte normal qui ne possède pas de zone X. Donc chez la femelle, la teneur en amines de la surrénale devient comparable à celle du mâle après la disparition de la zone X, c'est-à-dire quand le cortex surrénal présente la même structure dans les deux sexes. Il faut remarquer d'ailleurs, comme nous l'avons indiqué dans le tableau 29, que la teneur en amines augmente avec l'âge dans les deux sexes, jusque vers l'âge de 80-90 jours, date à laquelle, la zone X a disparu chez le mâle en raison du développement du testicule, alors qu'elle commence nettement à involuer chez la femelle normale par le processus de dégénérescence lipidique.

b) La teneur la plus élevée en amines médullaires a été rencontrée chez le *mâle adulte* en activité sexuelle, qui on le sait, ne possède pas de zone X dans le cortex surrénal. Après *castration*, la teneur en amines médullaires diminue alors que la zone X réapparaît dans le cortex surrénal ; toutefois, cette diminution n'est que transitoire, liée au développement de la zone X, car, lorsque la zone X involue chez le mâle castré, après un certain nombre de jours de castration, la teneur surrénalienne en amines médullaires augmente à nouveau et tend à redevenir égale à celle des mâles adultes normaux et des femelles adultes privées de zone X.

c) Ainsi, dans tous les cas, aussi bien chez la femelle que chez le mâle, il semble exister une relation, inversement proportionnelle, très nette entre le développement et l'activité de la zone X et la teneur surrénalienne en amines médullaires. Cette décou-

verte, associée à la conclusion du chapitre I de la III^e partie qu'elle confirmait, à savoir que le développement volumétrique de la zone X est en général inversement proportionnel au développement volumétrique de la médullaire, ouvrait la voie à plusieurs hypothèses sur lesquelles devait être basée la suite de notre expérimentation.

Puisque les variations de la teneur surrénalienne en amines médullaires sont inversement proportionnelles non seulement au développement volumétrique de la zone X, mais aussi à l'état fonctionnel des cellules de cette zone, on peut supposer que :

1) Ou bien les amines médullaires agissent *localement* et directement sur la zone X, par contact au sein de la surrénale, ce qui est possible en raison de l'intrication entre la zone X et la médullaire, soit pour s'opposer au développement de la zone X et produire son involution, soit pour, au contraire, la stimuler et la maintenir en activité, ce qui expliquerait leur forte concentration quand la zone X involue chez la femelle ou chez le mâle castré ou quand la zone X est absente chez le mâle adulte normal.

2) Ou bien, les amines médullaires n'interviennent qu'*indirectement* dans la régulation de la zone X de la souris, leur faible concentration dans la surrénale, quand la zone X est bien développée, indiquant alors une libération dans la circulation, qui pourrait avoir pour conséquence soit de stimuler L.H., soit d'inhiber les androgènes chez le mâle ou les hormones thyroïdiennes chez la femelle, à moins que leur forte concentration dans la surrénale s'accompagne aussi d'une forte concentration dans le sang, ce qui pourrait avoir pour conséquence, soit de stimuler A.C.T.H. et par retour la sécrétion de cortisone, l'un et l'autre produisant l'involution de la zone X, soit avoir pour but de stimuler L.H. ou d'inhiber les androgènes ou les hormones thyroïdiennes.

C'est pour répondre à ces diverses hypothèses, toutes basées sur la découverte des relations entre le développement de la zone X et la teneur surrénalienne en amines médullaires, qu'ont été entreprises les expériences des chapitres suivants.

CHAPITRE III

ACTION INDIRECTE DES AMINES MÉDULLAIRES SUR LA ZONE X LES EFFETS DE L'ADRÉNALINE ET DE LA NORADRÉNALINE, INJECTÉES PAR VOIE GÉNÉRALE, SEULES OU EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES HORMONES

Parmi les hypothèses présentées dans le précédent chapitre sur l'action des amines médullaires dans la régulation de la zone X, envisageons d'abord la voie indirecte. Il est certain que l'adrénaline intervient dans divers métabolismes, et en particulier dans la mise en jeu de la fonction corticotrope de l'hypophyse chez les mammifères (Tuchmann-Duplessis, 1956) ; toutefois, les mécanismes physiologiques de l'action de l'adrénaline ne sont que très partiellement connus et souvent discutés (voir Von Euler, 1955, et Colloque du C.N.R.S., 1957), alors que le rôle de la noradrénaline dans ces régulations est loin d'être établi. D'autre part il est très difficile de se placer expérimentalement dans de bonnes conditions physiologiques quand on utilise les amines médullaires ; en effet, il est probable que la sécrétion des amines médullaires dans la circulation générale à partir de la médullo-surrénale, s'effectue en dehors des périodes de décharges brusques, d'une manière continue, étant donné la destruction rapide de ces hormones. Pour rester dans les conditions physiologiques il faudrait donc réaliser des perfusions continues d'adrénaline ou de noradrénaline, ce qui est pratiquement impossible chez la souris. Notre expérimentation n'a pu avoir recours qu'aux injections discontinues par voie générale.

I. — ACTION DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE SUR LA ZONE X DE LA SOURIS FEMELLE VIERGE ET DE LA SOURIS POST-GESTANTE

Le but de cette première expérimentation est de voir si d'une part les amines médullaires jouissent de propriétés inhibitrices vis-à-vis de la zone X en produisant l'atrophie ou l'involution de la zone X chez la jeune femelle vierge pourvue d'une

zone X bien développée ; et d'autre part si les amines médullaires ne sont pas capables, au contraire, d'une action de stimulation inles amines médullaires ne sont pas capables réapparaître la zone X atrophiée chez la femelle après la gestation.

1°) INJECTION DES AMINES MÉDULLAIRES CHEZ LA SOURIS FEMELLE VIERGE (voir tableau 31).

Techniques.

120 souris femelles vierges, de souche Swiss, âgées de 38 à 66 jours, sont réparties en 12 lots de 10 animaux. Les lots témoins et traités sont composés de souris de même âge et de même poids. Les amines médullaires sont données chaque jour par la voie sous-cutanée en une seule ou en deux injections ; chaque hormone est administrée séparément et l'association des deux amines en une seule injection après mélange dans la seringue ; les préparations utilisées sont : le chlorhydrate d'adrénaline et la noradrénaline base. La durée de traitement varie de 4 à 14 jours.

Dans les divers lots les doses sont les suivantes : *lot 1* : témoin ; *lot 2* : 1,4 mg d'adrénaline par kg de poids et par jour en deux injections pendant 4 jours, sacrifice le 5^e jour, dose totale : 0,12 mg par animal ; *lot 3* : témoin ; *lot 4* : un mg d'adrénaline par kg de poids et par jour en une injection pendant 7 jours, sacrifice le 8^e jour, dose totale par animal : 0,14 mg ; *lot 5* : témoin ; *lot 6* : 1,5 mg d'adrénaline par kg de poids et par jour, en une injection, pendant 10 jours, sacrifice le 11^e jour, dose totale par animal : 0,30 mg ; *lot 7* : témoin ; *lot 8* : un mg d'adrénaline par kg de poids et par jour en une injection, pendant 14 jours, sacrifice le 15^e jour, dose totale par animal : 0,34 mg ; *lot 9* : témoin ; *lot 10* : 1,5 mg d'adrénaline par kg de poids et par jour en une injection pendant 10 jours, sacrifice le 11^e jour, dose totale par animal : 0,30 mg ; *lot 11* : 1,5 mg de noradrénaline par kg de poids et par jour en une injection pendant 10 jours, sacrifice le 11^e jour, dose totale par animal : 0,30 mg ; *lot 12* : 1,5 mg d'adrénaline et 1,5 mg de noradrénaline par kg de poids et par jour en deux injections pendant 10 jours, sacrifice le 11^e jour, dose totale par animal : 0,30 mg des 2 hormones.

Pour chaque souris, témoin ou traitée les surrénales sont pesées et étudiées histologiquement et histochimiquement par les méthodes décrites précédemment.

Résultats.

a) *Adrénaline.*

On voit dans le tableau 31 que l'adrénaline produit une hypertrophie surrénalienne pondérale qui n'est pas constante ; cette augmentation pondérale peut atteindre + 21,6 % après 7 jours de traitement et au bout de 15 jours elle s'atténue (+ 14,2 %) ; toutefois, dans certains lots, l'adrénaline, après 10 jours de traitement, produit au contraire une diminution de poids de la surrénale (lots 6 et 10). Ainsi l'action corticostimulante de l'adrénaline n'est pas régulière, comme nous l'avons souligné dans les résultats préliminaires (Delost et Chirvan-Nia, 1957 b).

Chez les souris traitées pendant 4 jours nous n'avons pas noté de modifications importantes du cortex surrénal par rapport aux témoins ; la zone X est normale. Après 7 jours de traitement l'adrénaline ne provoque pas l'involution de la zone X ; dans ce lot (4) la zone X est aussi développée que chez les témoins, si ce n'est même plus large ; en effet, l'adrénaline produit une hypertrophie du cortex qui porte sur la fasciculée, mais aussi sur la zone X, ces deux zones étant plus larges que chez les témoins ; la zone X occupe la moitié ou les deux tiers du cortex et ses cellules sont fortement stimulées (Delost et Chirvan-Nia, 1957 b).

Chez les souris qui reçoivent de l'adrénaline pendant 10 jours consécutifs, la zone X existe dans tous les cas ; cependant chez certains animaux, elle est moins développée que chez les témoins ; ainsi dans le lot 6, la zone X n'est pas très large chez 3 individus sur 10 et, dans le lot 10, la zone X contient quelques vacuoles lipidiques chez 3 souris sur 10. De toute manière, chez toutes les autres souris de ces 2 lots la zone X est très large et fortement stimulée ; aussi, à notre avis, ces légères différences dans le développement de la zone X après 10 jours de traitement doivent être mises sur le compte de variations individuelles qui, nous le savons, sont fréquentes. En effet, un traitement de 14 jours par l'adrénaline ne modifie guère la zone X : dans le lot 8, chez 50 % des individus la zone X est un peu plus large que chez les témoins, chez d'autres elle est identique ; 20 % des animaux présentent quelques vacuoles lipidiques au niveau de la zone X.

L'ensemble de ces diverses expériences montre que l'adrénaline, aux doses que nous avons utilisées et même au bout d'un long traitement, modifie très peu la zone X et ne produit vraiment ni une involution caractéristique ni une stimulation nette de cette zone.

b) *Noradrénaline.*

Elle ne produit pas d'augmentation pondérale après 10 jours de traitement ; la zone X est aussi importante que chez les témoins (lot 11) ; elle est large et les cellules sont fortement stimulées.

c) *Association adrénaline-noradrénaline.*

Non seulement ce traitement ne produit aucune augmentation pondérale de la surrénale au bout de 10 jours, mais encore il n'y a pas de différence, en ce qui concerne la zone X, entre les souris témoins et les souris traitées, chez lesquelles la zone X est fortement stimulée.

Conclusions.

Chez la jeune souris femelle vierge, l'adrénaline, la noradrénaline et l'association adrénaline-noradrénaline, sont incapables de produire l'involution de la zone X. La structure histologique du cortex surrénal et la répartition des charges lipidiques des diverses zones (Delost et Chirvan-Nia, 1958 a) ne sont pas modifiées par les amines médullaires.

2°) INJECTION DES AMINES MÉDULLAIRES CHEZ LA SOURIS POST-GESTANTE (voir tableau 31).

Techniques.

40 souris femelles de souche Swiss, âgées de 4 mois, sont réparties en 4 lots de 10 animaux. Toutes ces femelles ont eu une gestation au laboratoire, la mise bas ayant eu lieu un mois avant le début du traitement ; elles ont allaité normalement leur portée 20 jours, puis elles ont été isolées pendant les 10 jours précédant l'expérimentation.

Ces souris reçoivent, par la voie sous-cutanée, pendant 14 jours consécutifs, soit de l'adrénaline, soit de la noradrénaline, soit l'association des deux amines médullaires. Dans les divers lots, les doses sont les suivantes : lot 13 : témoins ; lot 14 : 2 mg d'adrénaline par kg de poids et par jour en une injection pendant 8 jours, puis 3 mg pendant 6 jours, sacrifice le 15^e jour ; lot 16 : 2 mg d'adrénaline et 2 mg de noradrénaline par kg de poids et par jour en une injection pendant 8 jours, puis 3 mg d'adrénaline et 3 mg de noradrénaline pendant 6 jours, sacrifice le 15^e jour.

Ces souris post-gestantes ont donc reçu de très fortes doses journalières d'amines médullaires et pendant une durée de traitement longue ; on peut considérer que ces doses sont presque para-mortelles pour la souris.

Les surrénales sont pesées après le sacrifice et étudiées histologiquement.

TABLEAU 31

Poids surrénalien absolu et état de la zone X chez des souris femelles vierges et des souris post-gestantes traitées par l'Adrénaline, par la Noradrénaline et par leur association.

GROUPES	LOTS	AGE (*) (jours)	HORMONES	DOSE (jours) (mg /kg)	DURÉE (jours)	POIDS DU CORPS (g)	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)	DIFFÉRENCE (en %)	ETAT DE LA ZONE X
Souris vierges	1	66-70	Témoins			26,4 ± 2,2	4,9 ± 0,6		Normale
	2		Adrénaline	1,4 /j	4	22,3 ± 1,8	4,8 ± 0,4	— 2,0	Normale
	3	48-55	Témoins			21,9 ± 0,4	4,9 ± 0,1		Bonne stimulation
	4		Adrénaline	1,0 /j	7	22,2 ± 0,5	6,0 ± 0,2	+ 21,6	Bonne stimulation
	5	33-43	Témoins			20,7 ± 0,8	3,8 ± 0,2		Forte stimulation
	6		Adrénaline	1,5 /j	10	21,1 ± 0,6	3,5 ± 0,1	— 7,9	Stimulation moyenne
	7	55-70	Témoins			26,4 ± 2,2	4,9 ± 0,5		Normale
	8		Adrénaline	1,0 /j	14	25,1 ± 0,6	5,6 ± 0,2	+ 14,2	Normale

TABLEAU 31 (suite)

GROUPES	LOTS	AGE (*) (jours)	HORMONES	DOSE (jours) (mg /kg)	DURÉE (jours)	POIDS DU CORPS (g)	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)	DIFFÉRENCE (en %)	ETAT DE LA ZONE X
Souris vierges	9		Témoins			24,4 ± 1,1	4,9 ± 0,2		Forte stimulation
	10	38-48	Adrénaline	1,5 /j	10	23,8 ± 0,8	4,7 ± 0,2	— 4,0	Stimulation moyenne
	11		Noradrénaline	1,5 /j	10	24,3 ± 0,9	4,8 ± 0,3	+ 2,0	Forte stimulation
	12		Adrénaline + Noradrénaline	1,5 /j 1,5 /j	10	25,1 ± 1,1	4,4 ± 0,2	— 10,2	Forte stimulation
Souris post- gestantes	13		Témoins			29,7 ± 0,7	3,6 ± 0,1		Atrophie
	14	120-135	Adrénaline	2,5 /j	14	30,2 ± 0,6	3,9 ± 0,1	+ 8,0	Atrophie
	15		Noradrénaline	2,5 /j	14	30,4 ± 1,0	3,9 ± 0,1	+ 8,0	Atrophie
	16		Adrénaline + Noradrénaline	2,5 /j 2,5 /j	14	30,1 ± 0,9	4,1 ± 0,1	+ 13,8	Atrophie
(*) Age au début et à la fin du traitement.									

Résultats.

On sait que la zone X dégénère rapidement après ou au cours de la première gestation ; cette involution est admise par tous les auteurs (voir le chapitre Introduction).

Cependant chez trois femelles post-gestantes témoins (lot 13) nous avons relevé la présence d'une petite zone X dont les cellules sont encore relativement bien stimulées ; ce phénomène que nous avons signalé en 1960 (Chirvan-Nia et Delost, 1960 b) et qui depuis a été constaté par d'autres auteurs, indique que la dégénérescence de la zone X après la première gestation n'est pas forcément totale, du moins dans certaines souches de souris ; il paraît peu vraisemblable en effet, d'admettre qu'une stimulation puisse faire réapparaître la zone X dégénérée après la gestation.

Les amines médullaires sont-elles capables de faire réapparaître la zone X dans ces conditions chez la femelle ?

Chez tous les animaux traités, soit par l'adrénaline (lot 14), soit par la noradrénaline (lot 15), soit par l'association adrénaline-noradrénaline (lot 16), la zone X est atrophiée complètement malgré l'injection de très fortes doses (3 mg par kg de poids) et un traitement prolongé (14 jours). La structure du cortex surrénal des animaux traités par les amines médullaires est tout à fait comparable à celle des témoins ; la glomérulée et la fasciculée ne sont pas modifiées. Remarquons en outre, que dans ce lot, les amines médullaires ont, séparément ou en association, produit une légère augmentation du poids surrénalien au bout de 14 jours, qui est de l'ordre de 8 à 13,8 %.

Conclusion.

Chez la souris femelle post-gestante, dépourvue de zone X, l'adrénaline, la noradrénaline et l'association adrénaline-noradrénaline sont incapables de faire réapparaître la zone X.

II. — ACTION SUR LA ZONE X DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE ASSOCIEES A LA TESTOSTERONE

Les androgènes sont par excellence des inhibiteurs du développement de la zone X ; en outre, nous avons constaté que chez le mâle en activité sexuelle, le taux des amines médullaires est très élevé dans la surrénale alors que la zone X a disparu. Sur ces précédentes données expérimentales on pouvait supposer que lors de l'activité du testicule, la médullo-surrénale sécrète de fortes quantités d'amines médullaires dans le but de s'opposer à l'action inhibitrice des androgènes sur la zone X. Le meilleur moyen de répondre à cette hypothèse était d'injecter, en même temps, de la testostérone et des amines médullaires chez la souris pourvue d'une zone X bien développée.

Techniques.

50 souris femelles vierges de souche Swiss, âgées de 34 jours au début de l'expérimentation sont réparties en 5 lots, un lot de témoins et quatre lots traités ; le traitement par la testostérone seule ou par l'association testostérone-amines médullaires est donné, en injections sous-cutanées, pendant 7 jours consécutifs ; le sacrifice a lieu le 8^e jour à l'âge de 41 jours, date à laquelle la zone X est large et bien stimulée chez la souris femelle.

Les doses d'hormones sont administrées de la manière suivante :

Lot 1 : témoins ; *lot 2* : 0,5 mg de propionate de testostérone en solution huileuse par animal et par jour ; *lot 3* : 0,5 mg de propionate de testostérone par animal et 2 mg

TABLEAU 32

Poids surrénalien absolu et état de la zone X chez des souris femelles vierges traitées par la Testostérone et par l'association Testostérone-Amines métallaires.

LOTS	AGE (*) (jours)	HORMONES	DOSES (en mg)	DURÉE (jours)	POIDS DU CORPS (g)	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)	DIFFÉRENCE (en %)	ETAT DE LA ZONE X
1	34-41	Témoins			20,3 ± 1,0	3,2 ± 0,1		Bonne stimulation
2	34-41	Testostérone	0,5 / j	7	20,9 ± 0,8	2,6 ± 0,1	— 18,0	Atrophie complète
3	34-41	Testostérone + Adréaline	0,5 / j 2 /kg /j	7 7	24,0 ± 0,9	2,7 ± 0,08	— 15,2	Atrophie complète
4	34-41	Testostérone + Noradrénaline	0,5 / j 2 /kg /j	7 7	21,5 ± 0,9	2,4 ± 0,2	— 25,0	Atrophie complète
5	34-41	Testostérone + Adréaline + Noradrénaline	0,5 / j 2 /kg /j 2 /kg /j	7 7	23,5 ± 1,2	2,6 ± 0,1	— 17,4	Atrophie complète

(*) Age au début et à la fin du traitement.

par kg de poids d'adrénaline par jour ; lot 4 : 0,5 mg de propionate de testostérone par animal et 2 mg de noradrénaline par kg de poids par jour ; lot 5 : 0,5 mg de propionate de testostérone par animal et 2 mg d'adrénaline et 2 mg de noradrénaline par kg de poids par jour.

Les surrénales sont pesées après le sacrifice et étudiées histologiquement.

Résultats (voir tableau 32).

a) *Témoins* : tous les témoins ont une zone X bien développée et fortement stimulée.

b) *Testostérone* : chez tous les animaux traités par la testostérone la zone X est totalement atrophiée, conformément aux données classiques, la testostérone à la dose de 0,5 mg par jour produisant l'involution totale de la zone X au bout de 7 jours de traitement.

c) *Association testostérone-amines médullaires* : dans les lots qui reçoivent en plus de la testostérone, soit de l'adrénaline, soit de la noradrénaline, soit l'association des deux amines médullaires, la zone X présente une atrophie complète chez tous les individus.

Conclusion.

Les amines médullaires,adrénaline ou noradrénaline, seules ou associées, sont incapables, même à forte dose, de s'opposer aux effets inhibiteurs de la testostérone sur la zone X. La diminution du poids surrénalien, qui est de l'ordre de — 18 %, consécutive à l'injection de testostérone, est due à la disparition de la zone X. Cette diminution n'est pas modifiée par l'adjonction à la testostérone d'une ou plusieurs amines médullaires.

Ainsi, aux doses utilisées, les amines médullaires ne peuvent pas neutraliser la testostérone exogène.

III. — ACTION SUR LA ZONE X DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE ASSOCIEES A LA CORTICOSTIMULINE

Il est admis que l'adrénaline exerce un pouvoir cortico-stimulant par l'intermédiaire de l'hypophyse qui produit A.C.T.H. Ce fait a été vérifié en partie chez la souris dans notre précédente expérimentation (chapitre 3, paragraphe A), mais ce n'est pas toujours le cas ; en effet nous avons vu que dans certains lots, l'adrénaline, la noradrénaline ou leur association étaient incapables d'augmenter le poids surrénalien d'une manière significative. D'autre part, les amines médullaires ne produisent pas l'involution de la zone X, même à forte dose et pendant un long traitement, ce qui ne confirme pas leur pouvoir corticostimulant, puisque A.C.T.H. provoque l'involution de la zone X.

Enfin, dans un travail antérieur (Delost et Chirvan-Nia, 1959) nous avons constaté que l'adrénaline pouvait dans certaines circonstances neutraliser complètement l'action d'A.C.T.H. exogène sur l'hypertrophie surrénalienne, alors que la noradrénaline était dépourvue de cet effet. Il semble donc, que, suivant les conditions physiologiques, en particulier peut-être l'âge des animaux, l'adrénaline puisse ne pas avoir ou avoir une action corticostimulante et même s'opposer aux effets d'A.C.T.H., si l'on considère uniquement les effets sur le poids surrénalien.

De toute manière, ces résultats indiquaient que l'adrénaline doit participer à la régulation de la fonction corticotrope de l'hypophyse conformément aux règles d'un équilibre hormonal précis, puisqu'elle peut à la fois stimuler la sécrétion de l'hormone cor-

ticotrope, provoquer l'inhibition compensatrice de l'hypophyse et neutraliser un apport exogène d'A.C.T.H.

Il était donc nécessaire de revoir les rapports A.C.T.H.-amines médullaires au niveau de l'effecteur zone X, pour savoir si les amines médullaires pouvaient renforcer ou au contraire inhiber l'action involutive d'A.C.T.H. sur la zone X.

TECHNIQUES.

120 souris femelles vierges de souche Swiss sont réparties en 3 groupes et 12 lots ; dans chaque lot les souris sont de même âge et de même poids. Les hormones sont injectées chaque jour pendant 10 et 17 jours par la voie sous-cutanée ; les animaux sont sacrifiés le lendemain de la dernière injection. Les surrénales de tous les individus, traités et témoins, sont pesées au sacrifice et étudiées en série histologiquement.

Les doses des diverses hormones ont été administrées de la manière suivante :

— 1^{er} groupe : âge au début du traitement : 33 jours ; traitement pendant 10 jours et sacrifice à l'âge de 43 jours. Lot 1 : témoins ; lot 2 : 8 U.I. d'A.C.T.H. (*) par animal et par jour ; lot 3 : 8 U.I. d'A.C.T.H. par animal et par jour et 1,5 mg d'adrénaline par kg de poids et par jour.

— 2^e groupe : âge au début du traitement : 38 jours ; traitement pendant 10 jours et sacrifice à l'âge de 48 jours. Lot 4 : témoins ; lot 5 : 8 U.I. d'A.C.T.H. par animal et par jour ; lot 6 : 8 U.I. d'A.C.T.H. par animal et par jour et 1,5 mg de noradrénaline par kg de poids et par jour ; lot 7 : 8 U.I. d'A.C.T.H. par animal et par jour et 1,5 mg d'adrénaline et 1,5 mg de noradrénaline par kg et par jour.

— 3^e groupe : âge au début du traitement : 25 jours ; traitement pendant 17 jours et sacrifice à l'âge de 42 jours. Lot 8 : témoins ; lot 9 : 16 U.I. d'A.C.T.H. par animal et par jour ; lot 10 : 16 U.I. d'A.C.T.H. par animal et par jour et 2 mg d'adrénaline par kg de poids et par jour ; lot 11 : 16 U.I. d'A.C.T.H. par animal et par jour et 2 mg de noradrénaline par kg et par jour ; lot 12 : 16 U.I. d'A.C.T.H. par animal et par jour et 2 mg d'adrénaline et 2 mg de noradrénaline par kg et par jour.

Doses totales :

1^{er} groupe : A.C.T.H. : 80 U.I. (lot 2) ;adrénaline : 0,25 à 0,30 mg (lot 3).

2^e groupe : A.C.T.H. : 80 U.I. (lot 5) ; noradrénaline : 0,30 à 0,40 mg (lot 6) ;adrénaline : 0,30 à 0,39 mg, et noradrénaline : 0,30 à 0,36 mg (lot 5).

3^e groupe : A.C.T.H. : 256 U.I. (lot 9) ;adrénaline : 0,41 à 0,59 mg (lot 10) ; noradrénaline : 0,41 à 0,47 mg (lot 11), adrénaline : 0,39 à 0,58 mg, et noradrénaline : 0,39 à 0,58 mg (lot 12).

Dans les 3 groupes, les souris sont des femelles vierges très jeunes (25 jours dans le groupe 3) ; elles sont sacrifiées à l'âge de 42 à 48 jours, date à laquelle la zone X est bien développée.

RÉSULTATS (voir tableau 33).

1^{er} groupe : tous les témoins ont une belle zone X qui occupe le tiers ou la moitié du cortex surrénal ; les vacuoles lipidiques sont très rares. Chez les souris traitées par A.C.T.H. pendant 10 jours, on constate une inhibition partielle de la zone X, telle que

(*) Préparation d'A.C.T.H. fournies par les laboratoires Choay.

TABLEAU 33

Poids surrénalien absolu et état de la zone X chez des souris femelles vierges traitées par A.C.T.H. et par l'association A.C.T.H.-Amines médullaires.

GROUPES	LOTS	AGE (*) (jours)	HORMONES	DOSE	DURÉE (jours)	POIDS DU CORPS (g)	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)	DIFFÉRENCE (en %)	ETAT DE LA ZONE X
1 ^{er} groupe	1	33-43	Témoins			20,7 ± 0,8	3,8 ± 0,2		Bonne stimulation
	2	33-43	A.C.T.H.	8 U.I. /j	10	20,3 ± 0,4	4,3 ± 0,2	+ 13,1	Inhibition partielle
	3	33-43	A.C.T.H. + Adréline	8 U.I. /j 1,5mg /kg /j	10	20,3 ± 1,0	3,9 ± 0,07	+ 2,6	Inhibition partielle
2 ^e groupe	4	38-48	Témoins			24,4 ± 1,1	4,9 ± 0,2		Forte stimulation
	5	38-48	A.C.T.H.	8 U.I. /j	10	22,7 ± 0,7	6,2 ± 0,3	+ 26,5	Inhibition partielle
	6	38-48	A.C.T.H. + Noradrénaline	8 U.I. /j 1,5mg /kg /j	10	23,1 ± 1,1	6,1 ± 0,2	+ 24,4	Inhibition partielle

TABLEAU 33 (suite)

GROUPES	LOTS	AGE (*) (jours)	HORMONES	DOSE	DURÉE (jours)	POIDS DU CORPS (g)	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)	DIFFÉRENCE (en %)	ETAT DE LA ZONE X
2 ^e groupe	7	38-48	A.C.T.H. +	8 U.I. /j	10				
			Adrénaline +	1,5mg /kg /j	10	23,4 ± 0,6	4,9 ± 0,3	± 0,0	Inhibition partielle
			Noradrénaline	1,5mg /kg /j	10				
3 ^e groupe	8	25-42	Témoins			21,2 ± 1,3	3,3 ± 0,1		Bonne stimulation
			A.C.T.H.	16 U.I. /j	17	17,9 ± 0,7	4,0 ± 0,2	+ 21,0	Involution
			A.C.T.H. +	16 U.I. /j	17	17,7 ± 0,8	4,5 ± 0,3	+ 36,6	Atrophie
	10	25-42	Adrénaline	2mg /kg /j	17				
			A.C.T.H. +	16 U.I. /j	17	17,5 ± 0,8	3,7 ± 0,1	+ 12,1	Involution
			Noradrénaline	2mg /kg /j	17				
11		25-42	A.C.T.H. +	16 U.I. /j	17				
			Adrénaline +	2mg /kg /j	17	17,8 ± 0,9	3,9 ± 0,2	+ 18,1	Involution
			Noradrénaline	2mg /kg /j	17				

(*) Age au début et à la fin du traitement.

nous l'avons décrite dans le chapitre 2 de la II^e partie : chez certains individus la zone X a diminué de largeur sans présenter une involution très poussée. Dans le lot 3 traité par l'association A.C.T.H.-adrénaline, la zone X est comparable à celle des souris traitées par A.C.T.H. seule ; elle contient des vacuoles chez un certain nombre d'individus mais pas en proportion plus importante que dans le lot 2 A.C.T.H. L'adrénaline n'a pas augmenté les effets d'A.C.T.H. sur la zone X, qui on le sait sont relativement minimales quand le traitement n'excède pas 10 jours ; elle ne s'est pas opposée non plus à l'action involutive d'A.C.T.H. sur la zone X, bien que dans ce lot l'adrénaline ait inhibé complètement A.C.T.H. exogène dans son action sur le poids surrénalien.

2^e groupe : dans le lot témoin 8 souris sur 10 ont une zone X hyperactive très large (2/3 du cortex). Dans le lot A.C.T.H., la zone X présente dans l'ensemble une inhibition partielle plus ou moins importante : chez 3 animaux sur 10 la zone X est typiquement en régression, chez 5 autres elle est moins large que chez les témoins. Dans le lot 6 traité par l'association A.C.T.H.-noradrénaline, la structure de la zone X est identique au lot précédent, l'involution de la zone X n'est pas plus accentuée, ni ralentie ; remarquons d'ailleurs que dans le lot 6 l'hypertrophie surrénalienne (+ 24,4 %) est tout à fait semblable à celle que réalise A.C.T.H. seule (lot 5 : + 26,5 %). Dans le lot 7 l'adjonction d'adrénaline et de noradrénaline à A.C.T.H. n'a pas modifié d'une manière caractéristique la structure de la zone X qui est voisine de celle décrite dans le lot 5 ; seule doit être retenue, une involution moins nette de la zone X, qui doit être rapprochée du fait que les amines médullaires ont dans ce lot, inhibé complètement l'action d'A.C.T.H. sur le poids surrénalien (0,0 % contre + 26,5 %).

3^e groupe : tous les témoins ont une zone X très large en activité. Chez les souris traitées par A.C.T.H. seule (lot 9), la zone X, bien qu'elle ne soit pas atrophiée complètement, est réduite en largeur et en volume ; le volume moyen est de 0,19 mm³, alors que chez les témoins correspondants il est de 0,60 mm³, la différence de 68 % étant hautement significative ($p < 0,001$) ; l'involution de la zone X produite par A.C.T.H. est une dégénérescence conjonctive ; chez certains animaux la zone X a disparu, chez d'autres les cellules sont encore en bonne activité ; mais chez tous les animaux la zone X présente une diminution de volume très importante (voir chapitre 2, II^e partie).

Dans les lots qui reçoivent en plus d'A.C.T.H., soit de l'adrénaline, soit de la noradrénaline, soit l'association des deux amines, la zone X subit une involution comparable à celle du lot traité uniquement par A.C.T.H. Toutefois, dans le lot 10 traité par l'association A.C.T.H.-adrénaline la zone X semble présenter dans l'ensemble une atrophie plus importante que chez les souris du lot A.C.T.H. (lot 9), phénomène qui est peut-être lié à une hypertrophie surrénalienne plus nette dans ce lot (+ 36,6 % contre 21,0 %).

CONCLUSION.

La comparaison de ces trois groupes d'expériences apporte la conclusion, que, hormis quelques cas particuliers, les amines médullaires, seules ou en association, n'ont pas modifié d'une façon caractéristique l'action inhibitrice d'A.C.T.H. sur la zone X. Que ce soit dans les groupes 1 et 2, dans lesquels la dose d'A.C.T.H. et la durée de traitement ne produisent qu'une inhibition partielle de la zone X, ou dans le groupe 3 dans lequel la forte dose d'A.C.T.H. administrée pendant un long traitement permet l'involution très nette de la zone X, les amines médullaires sont incapables soit d'augmenter l'action nocive d'A.C.T.H. dans le premier cas, soit de s'opposer à cette action nocive dans le 2^e cas ; on ne peut attribuer, en outre, à une des deux amines médullaires une action particulière. Ni l'adrénaline, ni la noradrénaline, ni leur association, ne paraissent jouer un rôle déterminant dans le facteur A.C.T.H.-cortex surrénal de la régulation de la

zone X ; ce ne sont probablement pas les amines médullaires de la circulation générale qui commandent la sécrétion d'A.C.T.H. dans son action sur la zone X.

Nous avons vu que dans certains lots, l'adrénaline pouvait s'opposer ou renforcer l'action d'A.C.T.H. sur le poids surrénalien et que dans ces conditions la zone X était soit moins involuée, soit plus atrophiée, mais non d'une manière très caractéristique. Dans le premier cas l'adrénaline a dû agir en inhibant A.C.T.H. exogène et dans le deuxième cas l'adrénaline a déclenché une sécrétion d'A.C.T.H. endogène qui a associé ses effets à l'A.C.T.H. exogène. Il nous paraît difficile de retenir ces exceptions comme règles d'une physiologie normale, car les effets obtenus sur la zone X ont été trop minimes.

IV. — ACTION SUR LA ZONE X DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE ASSOCIEES A LA CORTISONE

Nous avons étudié longuement l'action de la cortisone sur la zone X dans un précédent chapitre (chapitre 3, II^e partie). Il ressort de notre expérimentation que la cortisone participe probablement à la vacuolisation lipidique de la zone X sans la réaliser totalement à elle seule : on sait en effet le rôle capital des hormones thyroïdiennes dans ce processus de vacuolisation lipidique. Comme d'autre part les effets morphologiques sur la zone X d'A.C.T.H. et de la cortisone ne sont pas identiques, nous admettons qu'A.C.T.H. agit sur la zone X par l'intermédiaire des androgènes surrénaliens et que la cortisone intervient, soit en augmentant la sécrétion des hormones thyroïdiennes, soit en intervenant directement sur la zone X. Par ailleurs, nous avons montré que le taux des amines médullaires augmentait dans la surrénale quand apparaissait le phénomène de vacuolisation lipidique dans la zone X. On pouvait alors supposer que l'élévation du taux des amines médullaires avait pour but soit de neutraliser ou de renforcer dans la circulation générale les effets de la cortisone, soit de neutraliser ou de renforcer l'action locale possible de la cortisone sur la zone X au sein même de la surrénale.

Cette expérimentation essaye d'éclaircir certains de ces problèmes.

TECHNIQUES.

90 souris femelles vierges de souche Swiss sont réparties en trois groupes, qui reçoivent pendant 7 jours consécutifs et en injection sous-cutanée soit l'association cortisone-adrénaline, soit de la cortisone seule, soit de l'adrénaline seule. Les animaux sont sacrifiés au 8^e jour. Après pesée au moment du sacrifice, une surrénale est conservée pour l'examen histologique, l'autre coupée à congélation et colorée par le Soudan III pour mettre en évidence les lipides. Trois âges différents ont été choisis en raison de l'involution de la zone X qui, on le sait, débute après 50 jours ; ainsi dans les groupes 1 et 2 la zone X est encore bien développée, alors que dans le groupe 3, l'involution commence car les souris sont âgées de 79 jours ; dans ces conditions il était possible d'étudier les effets sur la zone X de l'association hormonale cortisone-adrénaline, à deux périodes du développement de la zone X : quand elle est en pleine activité et quand la vacuolisation lipidique apparaît. Les doses des diverses hormones ont été administrées de la manière suivante :

— 1^{er} groupe : âge au début du traitement : 36 jours ; traitement pendant 7 jours et sacrifice à l'âge de 43 jours. *Lot 1* : témoins ; *lot 2* : un mg de cortisone pour 20 g de poids corporel par jour, dose totale de 5 à 7 mg ; *lot 3* : un mg de cortisone pour 20 g de poids corporel et un mg d'adrénaline par kg de poids corporel par jour, doses totales : cortisone : 5 à 7 mg, et adrénaline : 0,10 à 0,14 mg.

— 2^e groupe : âge au début du traitement : 48 jours ; traitement pendant 7 jours et sacrifice à l'âge de 55 jours. Lot 4 : témoins ; lot 5 : un mg d'adrénaline par kg de poids et par jour, dose totale de 0,10 à 0,14 mg ; lot 6 : 0,7 mg de cortisone par animal et un mg d'adrénaline par kg de poids corporel par jour, doses totales : cortisone : 4,5 mg etadrénaline : 0,14 mg.

— 3^e groupe : âge au début du traitement : 72 jours ; traitement pendant 7 jours et sacrifice à l'âge de 79 jours. Lot 7 : témoins ; lot 8 : un mg de cortisone par animal et par jour, dose totale : 7 mg ; lot 9 : un mg de cortisone par animal et un mg par kg de poids d'adrénaline par jour, doses totales : cortisone : 7 mg etadrénaline : 0,14 mg.

Dans les trois groupes, la cortisone et l'adrénaline sont injectées en même temps.

RÉSULTATS (voir tableau 34).

La cortisone produit dans le groupe 1 et dans le groupe 3 une diminution du poids surrénalien absolu qui est de l'ordre de — 35,5 % et — 46,4 % ; cette inhibition porte sur la zone fasciculée qui est moins large que chez les témoins, avec réduction de la taille des spongiocytes pourvus d'une petite charge lipidique ; sur la zone X où la cortisone fait débiter l'involution avec apparition de la vacuolisation chez les souris âgées de 43 jours (lot 2) et augmente fort l'involution de la zone X qui commence chez les souris âgées de 79 jours (lot 8) chez lesquelles une vacuolisation lipidique importante est constatée chez 43 % des individus.

Dans les lots traités par l'association cortisone-adrénaline, le poids surrénalien absolu subit une diminution de — 28,5 % et — 32,1 % à peu près comparable à celle réalisée par la cortisone seule ; toutefois, dans le lot 9 la diminution de poids est moins marquée (— 32,1 % contre — 46,4 %). La zone fasciculée est plus étroite que chez les témoins normaux, mais plus large que chez les souris qui reçoivent uniquement de la cortisone ; la structure des spongiocytes est voisine de celle des témoins normaux, sauf chez quelques individus âgés de 55 jours (lot 6) ; la zone fasciculée a, en outre, une forte charge lipidique dans toute son étendue et souvent des enclaves lipidiques sont volumineuses comme chez les témoins normaux.

L'état de la zone X varie légèrement suivant les groupes après traitement par l'association cortisone-adrénaline. Dans le groupe 1, lot 3, la zone X est nette chez 70 % des individus et elle a disparu chez 30 % ; aucun phénomène de dégénérescence graisseuse n'est constaté dans la zone, alors que dans le lot 2 correspondant traité uniquement par la cortisone, 25 % des individus sont atteints par la vacuolisation lipidique ; histochimiquement elle est très faiblement soudanophile.

Dans le groupe 2, lot 6, la zone X est dans l'ensemble nettement plus étroite que chez les témoins normaux et que chez les souris traitées par l'adrénaline seule (lot 5). Chez 50 % des individus elle est pratiquement inexistante et chez 40 % elle contient de gros amas soudanophiles et des vacuoles lipidiques vides comme chez les animaux traités par la cortisone.

Dans le groupe 3, lot 9, la zone X est présente chez tous les animaux, ses cellules sont bien stimulées, dépourvues de charges lipidiques ; sa largeur relative dans le cortex est aussi importante que chez les témoins ; les phénomènes de vacuolisation lipidique, plus ou moins accentués ne se rencontrent que chez 25 % des individus : chez un seul individu la vacuolisation est nette, chez les deux autres on ne trouve que quelques rares vacuoles.

TABLEAU 34

Poids surrénalien absolu et état de la zone X chez des souris femelles vierges traitées par la Cortisone et par l'association Cortisone-Adrénaline.

GROUPES	LOTS	AGE (*) (jours)	HORMONES	DOSES (mg)	DURÉE (jours)	POIDS DU CORPS (g)	POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)	DIFFÉRENCE (en %)	ETAT DE LA ZONE X
1 ^{er} groupe	1	36-43	Témoins			19,2 ± 1,1	4,5 ± 0,3		Bonne stimulation
	2	36-43	Cortisone	1 / j	7	15,3 ± 0,7	2,9 ± 0,07	— 35,5	Involution 25 % de vacuolisation
	3	36-43	Cortisone + Adrénaline	1 / j 1 / kg / j	7	17,4 ± 0,6	2,9 ± 0,2	— 35,5	30 % d'involution pas de vacuolisation
2 ^e groupe	4	48-55	Témoins			21,9 ± 0,4	4,9 ± 0,1		Bonne stimulation
	5	48-55	Adrénaline	1 / kg / j	7	22,2 ± 0,5	5,8 ± 0,2	+ 18,2	Bonne stimulation
	6	48-55	Cortisone + Adrénaline	0,7 / j 1 / kg / j	7	20,1 ± 0,4	3,5 ± 0,1	— 28,5	50 % d'atrophie 40 % de vacuolisation
3 ^e groupe	7	72-79	Témoins			27,3 ± 1,4	5,6 ± 0,3		Début d'involution
	8	72-79	Cortisone	1 / j	7	22,6 ± 1,3	3,0 ± 0,2	— 46,4	Nette involution en cours 43 % de vacuolisation
	9	72-79	Cortisone + Adrénaline	1 / j 1 / kg / j	7	21,9 ± 1,4	3,8 ± 0,2	— 32,1	25 % de vacuolisation Début d'involution
(*) Age au début et à la fin du traitement.									

CONCLUSION.

Dans aucun cas, que ce soit chez les jeunes souris âgées de moins de 55 jours ou chez les souris plus âgées (79 jours), l'adrénaline n'a pas augmenté les effets de la cortisone sur la zone X. Il semble, d'après l'analyse minutieuse des résultats, animal par animal, que l'adrénaline associée à la cortisone, s'oppose partiellement à l'action inhibitrice de la cortisone à la fois sur la fonction corticotrope de l'hypophyse et sur la zone X. En effet, si l'adrénaline n'a compensé que très faiblement la perte de poids surrénalien et la réduction en épaisseur de la fasciculée dues à la cortisone, elle a permis le maintien en bon état de stimulation des spongiocytes de la fasciculée dans les 3 groupes expérimentaux. D'autre part, l'adrénaline a réduit en partie l'action nocive de la cortisone sur la zone X ; elle a protégé, mais non complètement la zone X vis-à-vis de la dégénérescence graisseuse provoquée par la cortisone ; ce phénomène de protection n'apparaît pas dans le groupe 2 (lot 6), alors qu'il est assez marqué dans le groupe 1 (lot 3) et dans le groupe 3 (lot 9) ; ainsi dans le lot 3 composé de jeunes souris âgées de 43 jours chez lesquelles la zone X est bien développée, l'on constate 25 % de vacuolisation avec la cortisone et 0 % avec l'association adrénaline-cortisone ; de même, dans le groupe 3 composé de souris âgées de 79 jours chez lesquelles la zone X présente normalement le début de l'involution lipidique, l'on constate 43 % de vacuolisation avec réduction importante de la largeur de la zone X chez tous les animaux dans le lot traité par la cortisone (lot 8), alors que dans le lot traité par l'association cortisone-adrénaline (lot 9), la zone X est encore large chez toutes les souris avec seulement 25 % de vacuolisation plus ou moins accentuée. Cette protection n'est jamais totale mais doit être retenue.

V. — CONCLUSIONS GENERALES

Nous avons envisagé à la fin du chapitre 2 différentes hypothèses au sujet du mode d'intervention des amines médullaires dans la régulation de la zone X, en nous basant sur les teneurs en amines constatées dans la surrénale au cours des divers états physiologiques. Les recherches décrites dans le chapitre 3 avaient pour but de savoir si les amines médullaires pouvaient agir par l'intermédiaire de la circulation générale, soit pour inhiber, soit pour stimuler les facteurs d'inhibition ou de stimulation de la zone X actuellement connus.

1) LES AMINES MÉDULLAIRES SONT-ELLES DES FACTEURS INHIBITEURS INDIRECTS DE LA ZONE X ?

Il ne le semble pas, car trois types d'expériences vont à l'encontre de cette hypothèse. En effet, ni l'adrénaline, ni la noradrénaline, ni l'association adrénaline-noradrénaline, à forte dose et pendant un traitement de 10 et 14 jours, ne sont capables de produire l'involution de la zone X chez la jeune souris ; de plus, les amines médullaires, séparément ou en association, même avec des doses para-mortelles et pendant un traitement de 17 jours, ne peuvent renforcer l'action nocive d'A.C.T.H. sur la zone X ; enfin, l'adrénaline n'augmente pas la vacuolisation lipidique provoquée par la cortisone, au contraire. Ainsi il n'apparaît pas que les amines médullaires, seules ou en association, puissent indirectement stimuler les facteurs inhibiteurs du développement de la zone X, tels que les androgènes, A.C.T.H., la cortisone ou les hormones thyroïdiennes.

2) LES AMINES MÉDULLAIRES SONT-ELLES DES FACTEURS DE STIMULATION INDIRECTE DE LA ZONE X ?

Il ne le semble pas, car, comme dans le cas précédent, les résultats de trois expériences sur quatre, vont nettement à l'encontre de cette hypothèse. En effet, ni l'adré-

naline, ni la noradrénaline, ni leur association, pourtant données à très forte dose (2,5 mg/kg) et pendant 14 jours, ne sont capables de faire réapparaître la zone X chez la femelle post-gestante ; d'autre part, seules ou en association les amines médullaires, même à forte dose, ne s'opposent en aucune manière à l'atrophie totale de la zone X produite par la testostérone ; il en est de même pour A.C.T.H., les amines médullaires ne pouvant ralentir l'inhibition de la zone X consécutive à l'injection d'A.C.T.H., même quand la corticostimuline, donnée à faible dose, ne provoque qu'une involution partielle de la zone X.

Ainsi, il n'apparaît pas que les amines médullaires, seules ou en association, puissent indirectement stimuler les facteurs de stimulation de la zone X, tel L.H., ou bien indirectement inhiber les facteurs d'inhibition de la zone X, tels que les androgènes, A.C.T.H. ou les hormones thyroïdiennes ; toutefois, leur action vis-à-vis de la cortisone ne peut s'inscrire totalement dans ce sens. En effet, nous avons vu que, mise à part une expérience dans laquelle l'adrénaline ne diminuait pas la vacuolisation lipidique de la zone X déclenchée par la cortisone, l'adrénaline, dans deux expériences, était capable de s'opposer à l'action nocive de la cortisone, puisque chez ces animaux traités par l'association cortisone-adrénaline, l'involution et la vacuolisation de la zone X étaient nettement moins importantes : cette action protectrice de l'adrénaline n'est que partielle et pourrait intervenir par plusieurs mécanismes. On sait que la cortisone n'agit sur la zone X qu'en tant que facteur de vacuolisation ; la vacuolisation lipidique qu'elle produit peut être d'origine directe, par contact à l'intérieur de la surrénale, ou indirecte, la cortisone stimulant alors la sécrétion des hormones thyroïdiennes, qui, nous l'avons montré, sont responsables chez la femelle, de la dégénérescence vacuolaire de la zone X. Dans ce cas, l'adrénaline a, ou bien neutralisé en partie la cortisone dans la circulation générale et par là a diminué la sécrétion des hormones thyroïdiennes, ou bien neutralisé les effets de la cortisone directement au contact de la zone X au sein de la surrénale, hypothèse qui entre dans le cadre de l'action directe des amines médullaires sur la zone X qui sera envisagée dans le prochain chapitre.

3) LES AMINES MÉDULLAIRES N'ONT-ELLES AUCUNE ACTION INDIRECTE SUR LA ZONE X ?

Bien entendu il est difficile de comparer les effets des amines médullaires exogènes administrées en une ou deux injections journalières par la voie sous-cutanée, dont la destruction peut être rapide dans l'organisme, aux effets des amines sécrétées normalement et régulièrement par la médullo-surrénale au fur et à mesure des besoins physiologiques. Toutefois, nous avons utilisé souvent de très fortes doses, para-mortelles pour la souris et pendant de longues durées, sans constater pour cela une action nette sur la zone X dans un sens ou dans un autre ; il est sûr cependant que ces amines médullaires n'ont pas été détruites rapidement, puisque dans plusieurs expériences elles ont produit une augmentation caractéristique du poids surrénalien.

On peut en conclure que l'action physiologique indirecte des amines médullaires par la voie de la circulation générale dans la régulation de la zone X est minime. Elle ne peut être totalement exclue, car l'adrénaline intervient classiquement dans certains mécanismes hormonaux qui intéressent la zone X, par exemple, dans la sécrétion d'A.C.T.H., dans la sécrétion de cortisone par l'intermédiaire d'A.C.T.H. et dans la sécrétion des hormones thyroïdiennes qu'elle diminue chez la souris (Carteret, 1958) ; on sait en effet, d'après cet auteur, que chez la souris l'adrénaline produit une inhibition très marquée et prolongée de l'activité thyroïdienne. Il faut donc admettre que chaque fois que les amines médullaires participent à la stimulation de la sécrétion d'A.C.T.H. et de la cortisone, ou à l'inhibition de la sécrétion d'A.C.T.H., de la cortisone et des hormones thyroïdiennes, elles agissent indirectement dans la régulation de la zone X. Or, nous avons

vu que ces trois types d'hormones n'inhibent le développement de la zone X qu'à condition qu'elles soient données à très forte dose ; ainsi les amines médullaires ne pourraient intervenir par la circulation générale que si elles sont elles-mêmes sécrétées en très grande quantité et pendant longtemps, conditions probablement réalisées rarement dans l'organisme chez la jeune souris, mais cependant possibles, comme l'indiquent certains résultats de notre expérimentation (association A.C.T.H. - amines médullaires et association cortisone-adrénaline).

Il apparaît alors que les variations de la teneur surrénalienne en amines médullaires que nous avons constatées chez la souris sont beaucoup plus en faveur d'une action directe des amines médullaires sur la zone X à l'intérieur même de la surrénale que d'une action indirecte par la voie générale.

CHAPITRE IV

ACTION DIRECTE DES AMINES MÉDULLAIRES SUR LA ZONE X LES EFFETS DE LA DÉPLÉTION DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE EN AMINES MÉDULLAIRES ET DE LA DESTRUCTION CHIRURGICALE DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE

Les résultats du précédent chapitre amènent à la conclusion que si les amines médullaires interviennent dans la régulation de la zone X, ce n'est que très secondairement par la voie indirecte de la circulation générale et de l'hypophyse, mais probablement et essentiellement directement à l'intérieur de la surrénale. La teneur de la surrénale en amines médullaires étant inversement proportionnelle au développement de la zone X, on peut admettre que l'augmentation du taux de l'adrénaline et de la noradrénaline joue localement un rôle important dans le développement de la zone X, soit pour produire son involution, soit pour au contraire la stimuler et la maintenir en activité, conformément aux hypothèses que nous avons émises à ce sujet dans la conclusion du chapitre 2 de la III^e partie.

Le seul moyen de répondre à ces hypothèses était de supprimer la sécrétion des amines médullaires, soit par des méthodes pharmacologiques, soit par des méthodes chirurgicales, telles qu'elles ont été réalisées dans les expérimentations suivantes.

I. — EFFETS SUR LA ZONE X DE LA DÉPLÉTION DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE EN AMINES MÉDULLAIRES PAR LA RESERPINE

Il est classiquement admis que la réserpine produit la déplétion de la médullaire en adrénaline et en noradrénaline chez divers animaux, à la suite des résultats concordants de nombreux auteurs sur cette action spéciale de la réserpine (voir la bibliographie

dans le mémoire de Chirvan-Nia et Delost, 1961, et le Diplôme d'Etudes Supérieures de Prulhière, 1961). Le but de cette expérimentation est donc d'étudier les effets de cette déplétion chez de jeunes souris qui possèdent une zone X très développée. Par ailleurs, nous avons eu l'occasion au laboratoire, de constater que la réserpine, chez la souris, provoquait souvent une inanition caractéristique consécutive à l'arrêt de la prise alimentaire secondaire à la somnolence profonde qu'elle déclenchait dès les premières injections. Pour cette raison, il nous a paru nécessaire de prendre la précaution d'avoir à côté des témoins normaux, des témoins restreints qui absorbent chaque jour la même quantité de nourriture que les animaux traités par la réserpine, témoins restreints, tels qu'ils ont été introduits dans l'expérimentation par Delost et Terroine en 1956 au cours de leurs travaux sur les carences vitaminiques.

TECHNIQUES.

3 groupes de souris femelles vierges de souche Swiss, ont été traités, avant l'âge de 40 jours, par la réserpine (Serpasil Ciba), donnée en injection sous-cutanée, à différentes doses, chaque jour ou chaque 2 jours pendant une durée de traitement variable. Après le sacrifice, les deux surrénales sont pesées, l'une est fixée au Zenker pour l'étude histologique, l'autre au formol à 10 % pour l'étude histochimique. La réserpine produisant une forte somnolence qui empêche une prise alimentaire convenable, il nous a paru nécessaire, après les résultats des deux premiers groupes, de contrôler dans un 3^e groupe les modifications produites par la sous-nutrition dans un lot de témoins restreints ; d'autre part, dans ce 3^e groupe, nous avons complété l'étude morphologique de la zone X par l'évaluation du volume des diverses zones du cortex surrénal et de la médullo-surrénale, volume qui donne une idée très précise du développement exact des zones corticales.

— 1^{er} groupe : 20 femelles vierges âgées de 32 jours au début du traitement et sacrifiées à l'âge de 40 jours. Lot 1 : témoins ; lot 2 : un mg de réserpine par kg de poids et par jour pendant 8 jours consécutifs, sacrifice le 9^e jour. Dose totale de réserpine par individu : 98 à 145 γ ; une seule souris morte en cours de traitement. Pendant le traitement les deux lots sont soumis au même régime alimentaire, qui est donné *ad libitum* ; alors que les témoins se nourrissent normalement, comme l'atteste leur prise de poids en 8 jours, les traités absorbent une quantité de nourriture beaucoup plus faible et au bout de 8 jours leur poids corporel a diminué de — 38 % par rapport au poids initial (perte de poids de 4,8 g).

— 2^e groupe : 24 femelles vierges âgées de 24 jours au début du traitement et sacrifiées à l'âge de 38 jours. Lot 3 : témoins ; lot 4 : un mg de réserpine par kg de poids chaque deux jours pendant 13 jours consécutifs, sacrifice le 15^e jour, deux jours après la dernière injection. Dose totale de réserpine par individu : 90 à 142 γ ; quatre souris sur douze sont mortes en cours de traitement. Les injections espacées de réserpine permettent une prise alimentaire normale le jour où l'injection n'est pas pratiquée et une prise très faible le jour de l'injection ; la prise alimentaire totale est inférieure à celle des témoins, mais cependant est suffisante pour réaliser une croissance corporelle de + 5 g en 15 jours, alors que chez les témoins elle est de + 10,4 g. La différence de poids corporel terminal est nettement moins importante (— 13 %) que dans le groupe précédent (— 38 %).

— 3^e groupe : 5 lots, de 10 à 15 individus chacun, de jeunes souris femelles vierges âgées de 23 ou de 30 jours au début du traitement et toutes sacrifiées à l'âge de 37 jours. Deux lots témoins : lot 5 : témoins nourris *ad libitum* ; lot 6 : témoins restreints pendant 7 jours qui absorbent la même quantité d'aliments que les animaux traités par la réserpine à la dose d'un mg par kg par jour (lot 7) ; lot 7 : un mg de réserpine par

kg de poids et par jour pendant 7 jours consécutifs, sacrifice le 8^e jour ; lot 8 : 0,25 mg de réserpine par kg de poids et par jour pendant 8 jours consécutifs, sacrifice le 9^e jour ; lot 9 : 0,50 mg de réserpine par kg de poids tous les deux jours, pendant 14 jours, sacrifice le 15^e jour.

— *Prise de nourriture dans les différents lots.*

Chez les témoins *ad libitum* des 3 groupes (lot 1, lot 3 et lot 5), la quantité moyenne d'aliments absorbés par jour est évaluée à 4,2 g ; l'augmentation du poids corporel est de + 62,1 % dans le 3^e groupe. Chez les *témoins restreints* du 3^e groupe (lot 6) la quantité totale de nourriture est de 8 g en 8 jours, soit 1 g par jour ; elle est attribuée en 2 fois, le 1^{er} et le 4^e jour de l'expérience, donc jeûne chronique du 4^e au 8^e jour ; 3 souris sont mortes, diminution du poids corporel de — 29,1 %. Chez les souris traitées par la *réserpine* : lot 2 : 10 g environ en 8 jours, soit 1,2 g par jour dans l'ensemble, mais en raison de la somnolence, jeûne chronique du 4^e au 8^e jour ; une souris morte ; diminution du poids corporel de — 27,5. Lot 4 : 30 g en 15 jours soit environ 2 g par jour, prise alimentaire normale un jour sur deux ; augmentation du poids corporel de + 45 %. Lot 7 : un g par animal et par jour ; jeûne chronique du 4^e au 8^e jour, quantité de nourriture : environ 8 g en 8 jours ; 7 souris mortes sur 14 ; diminution du poids corporel de — 33,3 %. Lot 8 : 2 g par animal et par jour pendant les 6 premiers jours ; jeûne chronique du 6^e au 8^e jour ; quantité totale de nourriture : environ 12 g ; 4 souris mortes sur 11 ; diminution du poids corporel de — 16,2 %. Lot 9 : 4 à 4,5 g par animal chaque deux jours ; quantité totale de nourriture : environ 30 g en 15 jours ; augmentation du poids corporel de + 30,7 %.

RÉSULTATS (voir tableaux 35 et 36).

1^{er} groupe : dans le lot 2 traité par la *réserpine* à la dose d'un mg/kg/jour pendant 8 jours, le poids surrénalien diminue de — 11,1 % par rapport aux témoins, mais la différence n'est pas significative : $0,2 < p < 0,3$. La zone glomérulée est comparable à celle des témoins ; le cortex surrénal est moins large ; dans la fasciculée, les spongiocytes sont plus petits et plus éosinophiles. La zone X présente une involution très marquée ; elle est réduite en largeur et formée par quelques assises cellulaires en dégénérescence ; il n'y a pas de vacuolisation lipidique.

2^e groupe : dans le lot 4 traité par la *réserpine* à la dose d'un mg/kg/chaque 2 jours, pendant 15 jours, le poids surrénalien diminue de — 19,3 %, la différence étant significative : $0,02 < p < 0,05$. Le cortex surrénal est beaucoup moins large que chez les témoins ; si la glomérulée est normale, la zone fasciculée est réduite avec des spongiocytes de faible dimension ; la zone X est complètement atrophiée, laissant sur son emplacement un résidu conjonctif.

3^e groupe : chez les souris traitées par la *réserpine* à la dose d'un mg/kg/jour (lot 7), la surrénale subit une involution pondérale très nette au bout de 8 jours (— 52,3 %, $p < 0,001$) ; la zone X est complètement atrophiée (par rapport aux témoins *ad libitum* le volume de la zone X diminue de 86,9 % d'une manière hautement significative, $p < 0,001$) ; la zone X n'est plus représentée que par une mince couche conjonctive. Le volume du cortex (fasciculée + glomérulée) est inférieur de 34,9 % à celui des témoins *ad libitum* ($p < 0,001$). Histologiquement et histochimiquement la glomérulée n'est pas modifiée ; dans la fasciculée les spongiocytes sont plus petits et plus éosinophiles avec une charge lipidique moyenne. Le volume de la médullo-surrénale subit une diminution importante de l'ordre de — 31, 8 % ($p < 0,001$).

Les résultats sont assez voisins dans le lot 8, où les souris reçoivent une dose quatre fois moindre, 0,25 mg/kg et par jour de *réserpine* pendant 8 jours ; toutefois, si

TABLEAU 35

Poids surrénalien absolu et état de la zone X chez des souris femelles vierges traitées par la Résérpine.

GROUPES	LOTS	AGE (*) (jours)	TRAITEMENT	DOSE (mg)	DURÉE (jours)	POIDS DU CORPS (**) (g)	POIDS SURRENALIEN ABSOLU (mg)	DIFFÉRENCE (en %)	ETAT DE LA ZONE X
1 ^{er} groupe	1	32-40	Témoins ad libitum		8	D : 16,7 ± 1,1 S : 20,3 ± 1,0	3,1 ± 0,2		Normale Bonne stimulation
	2	32-40	Résérpine	1 mg/kg par jour	8	D : 17,3 ± 0,6 S : 12,5 ± 0,7	2,8 ± 0,2	— 11,1	Involution très marquée
2 ^e groupe	3	24-38	Témoins ad libitum		15	D : 10,8 ± 1,1 S : 21,2 ± 1,3	3,3 ± 0,1		Normale Bonne stimulation
	4	24-38	Résérpine	1 mg/kg chaque 2 j.	15	D : 13,3 ± 0,9 S : 18,4 ± 0,9	2,6 ± 0,1	— 19,3	Atrophie complète

(*) Age au début et à la fin du traitement.

(**) D : poids du corps au début du traitement.

S : poids du corps au sacrifice.

TABLEAU 36

Poids surrénalien absolu et différences par rapport aux témoins ad libitum, volumes des diverses parties de la Surrénale (médullaire, cortex et zone X) et état des cellules de la zone X chez des souris femelles vierges traitées par la Résérpine à différentes doses.

Groupe	3 ^e groupe				
	5	6	7	8	9
Lots					
Traitement	Témoins ad libitum	Témoins restreints	Résérpine	Résérpine	Résérpine
Doses (mg).....			1 mg/kg/j	0,25 mg/kg/j	0,50mg/kg/2j
Durée (jours)		7	7	8	15
Age (*) (en jours)	23-77	30-37	31-37	30-37	23-37
Poids du corps (g)	14,0 ± 0,7	16,7 ± 0,5	14,4 ± 0,5	14,1 ± 0,6	13,6 ± 0,4
	22,7 ± 0,4	11,4 ± 0,5	9,7 ± 0,6	11,5 ± 0,9	17,6 ± 0,4
Poids surrénalien	4,2 ± 0,2	2,6 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,3 ± 0,1	3,1 ± 0,1
		—38,0	—52,3	—45,0	—26,1
Volume de la médullo-surrénale (mm ³)	0,22 ± 0,007	0,16 ± 0,010	0,15 ± 0,009	0,16 ± 0,005	0,21 ± 0,008
Volume du cortex (**) (mm ³)	1,66 ± 0,05	1,32 ± 0,10	1,08 ± 0,04	1,09 ± 0,02	1,18 ± 0,07
Volume de la zone X (mm ³).	0,69 ± 0,06	0,14 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,38 ± 0,04
Etat des cellules de la zone X	Très actives	Atrophées	Atrophées	Atrophées	Actives

(*) Age au début et à la fin du traitement.

(**) Zone fasciculée + zone glomérulée à l'exclusion de la zone X.

l'involution de la zone X est très poussée dans ce lot, elle est moins importante que dans le lot précédent (le volume de la zone X est de 0,14 mm³ contre 0,09 mm³ dans le lot 7). Dans le lot 9, qui reçoit 0,50 mg de *réserpine*/kg chaque deux jours, l'involution de la zone X est moins importante ; en effet si le volume de la zone X a diminué de 44,9 %, cette zone ne disparaît pas totalement et les cellules qui restent sont encore en bon état de stimulation ; en outre dans ce lot, le volume du cortex est inférieur de 28,9 % par rapport aux témoins *ad libitum*, alors que le volume de la médullaire reste inchangé.

Enfin, chez les *témoins restreints*, les volumes du cortex, de la médullaire et de la zone X présentent aussi une réduction, qui est comparable, en ce qui concerne ces deux derniers volumes à celle constatée dans le lot traité par la *réserpine* à la dose de 0,25 mg/kg/jour (lot 8) ; l'involution de la zone X est très importante, comme dans le lot 8, mais toutefois moins totale que dans le lot 7 traité par un mg/kg/jour de *réserpine*.

CONCLUSION.

A condition qu'elle soit administrée pendant plusieurs jours consécutifs, on voit que la *réserpine* produit une nette diminution du volume de la médullo-surrénale, ce qui confirme les résultats des dosages qui tous indiquent une déplétion de la médullaire en adrénaline et en noradrénaline après injection de *réserpine* chez diverses espèces animales. Contrairement à ce que certains auteurs ont noté chez l'homme, le singe, le chien et le rat (voir bibliographie dans Chirvan-Nia et Delost, 1961), la *réserpine* n'a pas d'action corticotrope chez la souris ; au contraire nos résultats attestent que la *réserpine* a un effet anti-A.C.T.H., puisque dans tous les lots nous avons constaté une chute du poids surrénalien qui est due à la diminution du volume de la médullo-surrénale, de la zone fasciculée et de la zone X. Enfin, la *réserpine* provoque l'involution de la zone X, qui peut aboutir à une atrophie complète quand la *réserpine* est injectée pendant plusieurs jours consécutifs ou quand elle est administrée à forte dose d'une manière espacée pendant un long traitement.

Cependant, comme l'involution de la zone X est aussi très nette chez les *témoins restreints*, il est utile de discuter si l'atrophie de la zone X relevée chez les souris traitées par la *réserpine* doit être mise sur le compte de la *réserpine* elle-même ou du jeûne chronique qu'elle produit dans certains cas. En effet, la *réserpine*, à la dose d'un mg par kg/jour (lot 7), introduit une somnolence profonde de l'animal qui a pour conséquence une inanition relativement poussée (voir techniques) ; aussi les témoins restreints correspondants à ce lot (lot 6) ont-ils subi un jeûne chronique important ; la croissance pondérale a été arrêtée dans ces deux lots, le poids du corps subissant même une chute entre le début et la fin de l'expérience. Des résultats similaires sont obtenus avec une dose de *réserpine* quatre fois moins forte pendant la même durée de traitement et quand la *réserpine* est administrée chaque jour (lot 8).

Toutefois des arguments existent dans notre expérimentation en faveur d'une action spécifique de la *réserpine* sur la zone X : chez les *témoins restreints*, la diminution de volume de la zone X est quand même moins importante que dans le lot correspondant traité par la *réserpine* à la dose d'un mg/kg/jour pendant 7 jours ; bien qu'une dose quatre fois moindre produit aussi une involution très marquée de la zone X, la diminution de volume de la zone X est moins forte ; un traitement prolongé par la *réserpine* (15 jours) apporte des preuves encore plus convaincantes : dans le lot 9 qui reçoit 0,50 mg/kg de *réserpine* chaque deux jours seulement pendant 15 jours et dans lequel les souris ne subissent pas un jeûne chronique poussé mais simplement une légère réduction de la prise alimentaire qui permet une croissance somatique sub-normale, le volume de la zone X diminue cependant de 45 %. Enfin, dans le lot 4, qui reçoit une dose totale double de celle du lot précédent, c'est-à-dire, un mg/kg de *réserpine* chaque deux

jours pendant 15 jours et dans lequel les souris ne sont soumises qu'à une légère réduction de la prise alimentaire permettant une croissance somatique sub-normale, la zone X est complètement atrophiée. Ainsi ce lot apporte la preuve certaine que la *réserpine*, à condition qu'elle soit donnée à forte dose (1 mg/kg de poids) et pendant un long traitement et par injections espacées, produit bien l'atrophie totale de la zone X sans que le jeûne chronique puisse intervenir avec beaucoup d'importance.

Ces résultats infirment l'hypothèse selon laquelle l'augmentation des amines médullaires dans la surrénale serait responsable de l'involution de la zone X, hypothèse formulée à la suite de nos dosages sur la teneur en adrénaline et en noradrénaline dans la surrénale à différents stades du développement de la zone X. Cette dernière expérimentation montre qu'une dégénérescence de la zone X est consécutive à la déplétion de la médullo-surrénale en amines médullaires provoquée par la *réserpine*, ce qui est en faveur de l'hypothèse selon laquelle les amines médullaires stimuleraient localement le développement de la zone X à l'intérieur de la surrénale. Cependant, la *réserpine* inhibant, dans certaines espèces animales (voir bibliographie dans Chirvan-Nia et Delost, 1961) la libération des hormones gonadotropes en particulier L.H., on ne peut pas exclure que, dans le cas de nos expériences, la *réserpine* n'a pas agi sur la zone X par l'intermédiaire de L.H. qui, on le sait, stimule normalement la zone X. Aussi, pour apporter une preuve définitive de l'action locale des amines médullaires sur la zone X il était nécessaire de procéder à l'ablation de la médullo-surrénale, expérimentation qui seront décrites dans le prochain chapitre.

Il faut remarquer enfin, que le jeûne chronique peut effectivement avoir les mêmes effets sur la zone X que la *réserpine*, car d'une part l'inanition a pour conséquence un stress permanent qui peut aboutir à la déplétion de la médullo-surrénale en amines médullaires et d'autre part l'inanition et le jeûne chronique réalisent une véritable pseudo-hypophysectomie (voir Delost et Terroine, 1959 et 1963) qui peut réduire fortement la sécrétion de L.H. Si les résultats que nous avons obtenus avec la *réserpine* peuvent s'expliquer en partie par la dénutrition importante qu'elle provoque chez la souris dans certains cas, alors que dans d'autres l'action de la *réserpine* sur les amines médullaires paraît nettement spécifique, les effets sur la zone X, soit de la *réserpine*, soit du jeûne chronique, relèvent des mêmes mécanismes.

II. — EFFETS SUR LA ZONE X DE LA SECTION DES NERFS ET DES VAISSEAUX DE LA SURRENALE

On sait depuis longtemps que la section des nerfs de la surrénale produit la dégénérescence de la médullo-surrénale plus ou moins rapidement. Ce moyen chirurgical nous permet donc de savoir en définitive, si la médullo-surrénale et les amines médullaires sont responsables localement de l'inhibition du développement de la zone X ou au contraire de sa stimulation, à la suite des corrélations établies entre la zone X et la médullaire par le dosage des catécholamines dans la surrénale.

Toutefois, la section des nerfs qui innervent la surrénale, opération relativement simple chez les gros mammifères, s'avère difficile et très délicate chez la souris, car on n'est jamais sûr d'avoir procédé à une déconnection totale des filets nerveux qui aboutissent à la surrénale.

Aussi, il nous a paru intéressant de pratiquer un autre genre d'opération dont les résultats ne sont pas entièrement comparables à la déconnection nerveuse seule.

La technique utilisée dans cette expérimentation consiste à enlever la surrénale sans la léser et à la replacer *in situ* au-dessus du rein dans sa position initiale ; les deux sur-

rénales sont, l'une après l'autre, sorties de l'animal pour contrôler leur intégralité anatomique, puis remises à leur place. Dans ces conditions on est certain d'avoir réalisé une déconnection nerveuse totale, qui évidemment est associée à une déconnection vasculaire totale ; replacée *in situ*, la surrénale est donc assimilée à une véritable greffe. Cette technique a pour avantage de produire une dégénérescence complète de la médullo-surrénale qui n'est pas toujours obtenue avec la déconnection nerveuse simple ; mais elle aboutit aussi à l'involution du cortex surrénal et à la régénération de celui-ci, phénomène qui est d'une grande importance pour la zone X. Ainsi, la section des nerfs et des vaisseaux de la surrénale réalisée dans ces expériences est en même temps une greffe de la surrénale entière.

TECHNIQUES.

16 lots de souris de souche Swiss des deux sexes sont répartis en 5 groupes ; chaque lot est composé de 10 individus, à l'exception du 5^e groupe. Dans chaque groupe, les animaux sont sensiblement de même âge et de même poids. Après avoir subi la déconnection bilatérale des nerfs et vaisseaux de la surrénale, dans les conditions citées plus haut, les animaux sont sacrifiés à des temps variables après l'opération. L'expérimentation est faite à la fois chez des femelles vierges et chez des mâles castrés ou non.

Au moment du sacrifice, les surrénales sont pesées, quand elles ne sont pas trop petites par suite de leur involution, puis fixées, l'une au Zenker pour l'étude histologique, l'autre au formol à 10 % pour l'étude histochimique.

— 1^{er} groupe : 4 lots de souris femelles vierges sacrifiées à l'âge de 37 jours, date à laquelle la zone X est très développée et active. Lot 1 : témoins ; lots 2, 3 et 4 : section des nerfs et vaisseaux, 2, 4 et 8 jours avant le sacrifice.

— 2^e groupe : 3 lots de souris femelles vierges sacrifiées à l'âge de 40-43 jours, date à laquelle la zone X est encore bien développée. Lot 5 : témoins ; lots 6 et 7 : section des nerfs et des vaisseaux 20 et 25 jours avant le sacrifice, l'opération étant pratiquée chez des individus très jeunes, âgés de 15 et 23 jours.

— 3^e groupe : 4 lots de souris femelles vierges sacrifiées à l'âge de 55-56 jours ; dans cette série la zone X est le siège d'une involution très poussée à cet âge par vacuolisation lipidique. Lot 8 : témoins ; lots 9, 10 et 11 : section des nerfs et des vaisseaux, 15, 22 et 30 jours avant le sacrifice.

— 4^e groupe : 2 lots de souris mâles sacrifiées à l'âge de 40 jours, date à laquelle l'involution conjonctive est en cours dans la zone X, par suite du déclenchement de la sécrétion des androgènes par le testicule à la puberté. Lot 12 : témoins non castrés ; lot 13 : section des nerfs et des vaisseaux 25 jours avant le sacrifice.

— 5^e groupe : 3 lots de souris mâles sacrifiées à l'âge de 75 jours ; à cet âge la zone X a complètement disparu chez le mâle. Lot 14 : témoins non castrés ; lot 15 : souris mâles non castrées, section des nerfs et des vaisseaux pratiquée 55 jours avant le sacrifice ; lot 16 : section des nerfs et des vaisseaux pratiquée de 41 à 55 jours avant le sacrifice, suivie d'une castration bilatérale effectuée 31 jours avant le sacrifice, soit 10 à 24 jours après la déconnection vasculo-nerveuse.

RÉSULTATS (voir tableaux 37 et 38).

1°) *Effets de la section des nerfs et vaisseaux surrénaliens chez la souris femelle vierge.*

— 1^{er} groupe.

a) Chez les *témoins* (lot 1), âgés de 37 jours au moment du sacrifice, toutes les

TABLEAU 37

Etat des différentes zones du Cortex surrénal (glomérulée, fasciculée, zone X) et de la Médullo-surrénale chez des souris femelles vierges à des temps variables après section des nerfs et des vaisseaux de la surrénale.

GROUPES	LOTS	AGE (*) (jours)	DURÉE (jours)	POIDS DU CORPS (g)	POIDS SURRÉ- NALIEN ABSOLU (mg)	ETAT DES ZONES DE LA SURRÉNALE			
						Glomérulée	Fasciculée	Zone X	Médullaire
1 ^{er} groupe	1	29-37	Témoins	22,8 ± 0,9	4,9 ± 0,4	Large-active	Large-active	Large-active	Active
	2	33-35	2	21,9 ± 1,0	5,1 ± 0,3	Début d'involution	Début d'involution	Début d'involution	Début d'involution
	3	33-37	4	22,1 ± 0,8	4,3 ± 0,3	Involuée en partie	Involution	Involution	Involution
	4	29-37	8	23,3 ± 0,7	2,7 ± 0,2	Début de régénération	Début de régénération	Dégénérescence subtotale	Dégénérée
2 ^e groupe	5	23-43	Témoins	22,9 ± 0,7	4,0 ± 0,2	Large-active	Large-active	Large-active	Active

GROUPES	LOTS	AGE (*) (jours)	DURÉE (jours)	POIDS DU CORPS (g)	POIDS SURRÉ- NALIEN ABSOLU (mg)	ETAT DES ZONES DE LA SURRÉNALE			
						Glomérulée	Fasciculée	Zone X	Médullaire
2 ^e groupe	6	23-43	20	22,6 ± 0,4	1,1 ± 0,1	Régénération totale	Régénération subtotale	Disparition totale	Dégénérescence totale
	7	15-40	25	17,6 ± 0,8	Surrénales non pesées	Régénération totale	Régénération totale	Disparition totale	Dégénérescence totale
	8	25-56	Témoins	27,9 ± 0,8	4,3 ± 0,1	Large-active	Large-active	Involution Vacuolisation lipidique 80 %	Active
3 ^e groupe	9	40-55	15	26,1 ± 0,6	2,2 ± 0,2	Régénération	Régénération	Disparition totale	Dégénérescence totale
	10	34-56	22	28,1 ± 0,8	1,8 ± 0,2	Régénération totale	Régénération subtotale	Disparition totale	Dégénérescence totale
	11	25-55	30	28,7 ± 0,8	1,4 ± 0,1	Régénération totale	Régénération totale	Disparition totale	Dégénérescence totale

(*) Age au début et à la fin de l'expérimentation.

(*) Age au début et à la fin de l'expérimentation.

TABLEAU 38

Etat des différentes zones du Cortex surrénal (glomérulée, fasciculée, zone X) et de la Médullo-surrénale chez des souris mâles castrées ou non-castrées, et après section des nerfs et des vaisseaux de la Surrénale.

GROUPE	LOTS	AGE (jours)			POIDS DU CORPS (g)	POIDS SURRE- NALIEN ABSOLU (mg)	ETAT DES ZONES DE LA SURRÉNALE			
		A la décon- nexion	A la cas- tration	Au sacri- fice			Glomérulée	Fasciculée	Zone X	Médullaire
4 ^e groupe	12	Témoins	Témoins	40	16,9 ± 1,2	3,0 ± 0,1	Large active	Large active	Involution conjonctive en cours	Active
	13	15		40	17,7 ± 0,3	Surrénales non pesées	Régénération totale	Régénération totale	Disparition totale	Dégénérescence totale
	14	Témoins	Témoins	76	37,3 ± 0,5	3,7 ± 0,2	Large active	Large active	Disparition totale	Active
5 ^e groupe	15	20		75	38,2 ± 0,2	Surrénales non pesées	Régénération totale	Régénération totale	Disparition totale	Dégénérescence totale
	16	De 20 à 34	44	75	36,7 ± 1,0	7 sur. sur 10 non pe- sées. 1,6 p. les autres	Régénération totale	Régénération totale	Disparition totale	Dégénérescence totale

zones du cortex sont actives, la zone X occupe au moins la moitié du cortex ; la médullo-surrénale est bien développée avec des cellules volumineuses classiques.

b) Chez les *souris traitées* par déconnection vasculo-nerveuse bilatérale 2, 4 et 8 jours avant le sacrifice, c'est-à-dire à un âge où la zone X est très largement développée, la surrénale présente des phénomènes morphologiques caractéristiques d'abord d'involution puis de régénération partielle qui apparaissent de la manière suivante :

— *Au stade 2 jours après la déconnection* (lot 2) : la zone glomérulée est le siège d'un début d'involution ; celle-ci est plus avancée dans la zone fasciculée dans laquelle les noyaux sont déjà pycnotiques au niveau de la partie interne ; les signes d'involution sont nets dans la zone X et dans toute l'étendue de la zone : les cellules diminuent de volume, le cytoplasme devient très foncé et le noyau perd sa colorabilité. Dans la médullo-surrénale, les cellules sont beaucoup plus petites que chez les témoins, l'infiltration conjonctive vasculaire commence.

— *Au stade 4 jours après la déconnection* (lot 3) : toutes les parties de la surrénale sont le siège d'une involution marquée. La glomérulée est moins atteinte que les autres zones et conserve quelques îlots cellulaires actifs ; dans la capsule apparaissent des cellules plus ou moins nombreuses, séparées et en voie de développement. L'involution touche la fasciculée pratiquement dans son ensemble ; les noyaux disparaissent et le cytoplasme des spongiocytes dégénère ; quelques rares îlots cellulaires restent encore. Dans la zone X, les cellules forment des groupes séparés en voie de dégénérescence, avec des noyaux pycnotiques et un cytoplasme très éosinophile. La médullaire est réduite en volume, les cellules sont disjointes en îlots, mais ne sont pas dégénérées et conservent encore un aspect sub-normal malgré une réduction de taille importante.

— *Au stade 8 jours après la déconnection* (lot 4) : on constate la présence de globules sanguins dans la capsule conjonctive avec des groupes cellulaires actifs, signes de la prise de la greffe surrénalienne. Dans la glomérulée, des cellules nouvelles, très actives, forment des îlots éosinophiles, distincts des anciennes cellules dégénérées et se dirigent vers la profondeur dans la fasciculée. Dans la zone fasciculée on retrouve ces travées de cellules régénérées dans la partie externe de la zone mélangées aux groupes cellulaires en dégénérescence ; dans la partie interne de la fasciculée toutes les cellules ont complètement dégénéré. Il faut donc noter que, dans la glomérulée comme dans la fasciculée, les cellules primitives n'ont pas disparu, certaines mêmes ne sont pas totalement involuées et se reconnaissent bien des nouvelles cellules. La zone X est réduite en largeur et persiste sur une étendue plus ou moins grande ; elle est en voie de dégénérescence, les limites cellulaires sont imprécises et les noyaux ne sont plus reconnaissables. La médullo-surrénale est dégénérée et subit l'élimination avec des cellules très petites sans cytoplasme.

— Ainsi la déconnection vasculo-nerveuse de la surrénale est l'équivalent d'une véritable greffe de la surrénale. De 2 à 8 jours après l'opération on assiste à l'involution de la médullo-surrénale, de la zone X, de la fasciculée et de la glomérulée. Au stade 8 jours, alors que la médullo-surrénale et la zone X sont le siège d'une dégénérescence sub-totale, apparaît une régénération cellulaire dans la capsule et dans la glomérulée qui atteint la zone fasciculée. La diminution graduelle du poids surrénalien absolu de 2 à 8 jours montre bien l'involution de la glande, alors que la régénération cellulaire à point de départ périphérique n'est que partielle et ne touche que la glomérulée et la fasciculée. Il était donc nécessaire de prolonger l'expérimentation pour savoir si la zone X pouvait être régénérée.

— 2° groupe.

a) Chez les *témoins* (lot 5), âgés de 43 jours au moment du sacrifice, toutes les zones sont actives et la zone X est bien développée.

b) Chez les *souris* opérées par déconnection vasculo-nerveuse 20 et 25 jours avant le sacrifice, c'est-à-dire à l'âge (15 et 23 jours) où la zone X apparaît et se développe chez la très jeune souris, la structure de la surrénale a subi des modifications caractéristiques, qui sont identiques dans les deux lots (lots 6 et 7) :

— La surrénale présente une involution considérable puisque le poids surrénalien passe de 4,0 mg à 1,1 mg dans le lot 6, alors que dans le lot 7 les surrénales sont trop petites pour être pesées sans dommage pour l'examen histologique. Cette involution touche l'ensemble de la surrénale ; la médullo-surrénale dégénère complètement et le cortex surrénal primitif est le siège d'une involution pratiquement totale, aboutissement du processus de dégénérescence constaté à 2, 4 et 8 jours après la déconnection surrénalienne. A partir de la capsule, un nouveau cortex, déjà observé dans le lot sacrifié 8 jours après l'opération, se développe vers l'intérieur de glande au centre de laquelle se trouvent les restes cellulaires de la médullo-surrénale et du cortex primitif dégénérés. La régénération du cortex secondaire est plus ou moins importante suivant les individus ; chez certains il est large et bien développé sur toute la périphérie de la surrénale, remplaçant entièrement le cortex primitif ; chez d'autres, le cortex secondaire ne forme que de gros nodules qui occupent un tiers ou la moitié de la surrénale.

— Qu'il soit à l'état de simple nodule cortical ou qu'il soit aussi développé que le cortex primitif, le *cortex secondaire régénéré* est formé exclusivement d'une *zone glomérulée* dont les cellules sont volumineuses et très actives et d'une *zone fasciculée* dont les travées régulières sont constituées par de gros spongiocytes classiques qui sont plus ou moins chargés de lipides colorés par le Soudan III ; chez quelques individus on distingue dans la zone fasciculée, une partie externe avec de volumineux spongiocytes très soudanophiles et une partie interne avec des spongiocytes plus petits et moins éosinophiles, structure très voisine de celle que l'on rencontre chez la souris mâle adulte. Dans tous les cas, il n'y a pas de *zone X* sur l'emplacement de la partie la plus interne de ce cortex secondaire régénéré.

— L'étude de la surrénale, 2, 4, 8, 20 et 25 jours après déconnection des nerfs et des vaisseaux chez des souris femelles vierges sacrifiées à l'âge de 40 jours, c'est-à-dire à une date où la zone X est en plein développement, montre que le cortex et la médullo-surrénale subissent une involution progressive qui aboutit après 8 jours à la dégénérescence de la médullaire et de la zone X, qui est totale 15 à 20 jours après l'opération. A partir de 8 jours un cortex secondaire est régénéré et à 25 jours il est exclusivement formé d'une glomérulée et d'une zone fasciculée.

— 3^e groupe.

a) Chez les *témoins* (lot 8), âgés de 56 jours au moment du sacrifice, la zone X présente une involution caractéristique avec vacuolisation lipidique à 80 %.

b) Chez les *souris traitées* (lots 9, 10 et 11) par déconnection vasculo-nerveuse bilatérale 15, 22 et 30 jours avant le sacrifice, c'est-à-dire à un âge où la zone X est bien développée, la structure de la surrénale est voisine de celle que nous avons décrite dans les lots 6 et 7 opérés 20 et 25 jours avant le sacrifice.

Dans ces 3 lots, 15 jours (lot 9), 22 jours (lot 10) et 30 jours (lot 11) après la déconnection, la médullo-surrénale a dégénéré complètement, ainsi que la zone X et on trouve les restes de ces deux zones refoulés au centre de la surrénale. Un cortex surrénal secondaire a été régénéré à partir de la capsule et de la glomérulée ; il est plus ou moins complet suivant le stade : à 15 jours il est formé par des nodules corticaux peu volumineux ; à 22 jours par de gros nodules ou par une régénération totale chez quelques individus ; à 30 jours 80 % des animaux ont un cortex secondaire large et bien développé sur toute la périphérie de la surrénale.

Dans tous les cas, les nodules corticaux ou le cortex secondaire régénérés sont formés exclusivement d'une zone glomérulée et d'une zone fasciculée, bien développées et parfaitement reconnaissables par la structure de leurs cellules ; chez aucun animal on ne note la présence d'une zone X ou de groupes cellulaires rappelant une zone X.

Ainsi, même 30 jours après la déconnection et chez des souris femelles âgées de plus de 50 jours chez lesquelles la zone X involue normalement, le cortex surrénal secondaire régénéré est constitué d'une glomérulée et d'une fasciculée, à l'exclusion d'une zone X, alors que la médullo-surrénale a complètement dégénérée. Il est donc difficile d'admettre que la vacuolisation lipidique de la zone X produite par les hormones thyroïdiennes chez la femelle, se fait par l'intermédiaire d'une action locale des amines médullaires, qui, on le sait, augmentent fortement dans la surrénale, quand la zone X subit la vacuolisation lipidique.

2°) *Effets de la section des nerfs et vaisseaux surrénaliens chez la souris mâle.*

— 4° *groupe. Jeunes souris mâles non castrées.*

a) Chez les *témoins* (lot 12), âgés de 40 jours, l'involution conjonctive débute dans la zone X sous l'influence des androgènes sécrétés par le testicule au moment de la puberté.

b) Chez les *souris mâles opérées* (lot 13), par déconnection vasculo-nerveuse bilatérale de la surrénale, très tôt, à l'âge de 15 jours et 25 jours avant le sacrifice, les modifications de structure de la surrénale greffée sont en tout point comparables à celles que nous avons décrites chez la femelle 25 jours après l'opération. La médullaire et la zone X ont totalement dégénéré et leurs résidus sont au centre de la glande ; un cortex secondaire a été reformé qui est constitué uniquement d'une glomérulée et d'une fasciculée, comme chez la souris mâle adulte normale.

— 5° *groupe. Souris mâles adultes castrées et non castrées.*

a) Chez les *témoins* (lot 14), âgés de 76 jours et en activité sexuelle la zone X a complètement disparu, conformément aux données classiques.

b) Chez les *souris mâles opérées* (lots 15 et 16), la déconnection de la surrénale est pratiquée à l'âge de 20 à 34 jours, date à laquelle la zone X est développée chez le mâle, de 55 à 41 jours avant le sacrifice ; dans le lot 15, les souris ne sont pas castrées et dans le lot 16 les souris sont castrées bilatéralement à l'âge de 44 jours, c'est-à-dire 10 à 24 jours après la déconnection et 31 jours avant le sacrifice.

Chez tous les individus de ces deux lots, castrés ou non castrés, il n'y a pas de médullaire ni de zone X qui ont donc subi une dégénérescence totale ; le cortex secondaire est parfaitement régénéré, il a le même aspect que chez les femelles sacrifiées 30 jours après la déconnection des surrénales et il est constitué d'une zone glomérulée et d'une zone fasciculée bien développées alors que la zone X est absente.

Ainsi, chez la souris mâle, castrée ou non castrée, même 55 jours après la déconnection de la surrénale, le cortex secondaire est incapable de régénérer une zone X ou des groupes cellulaires qui ressemblent à une zone X. Or, on sait que la zone X involue normalement chez le mâle vers l'âge de 40 jours sous l'action du testicule ; c'est la raison pour laquelle nous avons enlevé les testicules à l'âge de 44 jours, 24 jours après la déconnection, dans le cas où les androgènes testiculaires s'opposeraient à la réapparition de la zone X dans le cortex secondaire. Malgré cette précaution le cortex secondaire n'a pas régénéré de zone X, même 55 jours après la déconnection, date qui nous paraît être limite pour une greffe, comme en atteste le poids très faible des greffes dans les lots 15 et 16.

Dans ces conditions il nous paraît difficile d'admettre que l'involution conjonctive de la zone X produite par les androgènes testiculaires chez le mâle, se fait par l'intermédiaire d'une action locale des amines médullaires, qui, nous l'avons montré, augmentent fortement dans la surrénale chez le mâle adulte quand la zone X subit l'involution conjonctive.

CONCLUSIONS.

De ces diverses expériences on peut retenir les principaux faits suivants :

— La déconnection vasculo-nerveuse de la surrénale produit au bout de 15 jours la dégénérescence totale et définitive de la médullo-surrénale qui est accompagnée d'une dégénérescence totale et définitive de la zone X. Des phénomènes semblables avaient été observés en 1955 par Verne et Hebert chez le rat en ce qui concerne la médullaire et la zone réticulée.

— Cette opération, qui peut être considérée comme une auto-greffe, aboutit après 20 à 30 jours, à la régénération d'un cortex secondaire qui est formé exclusivement d'une glomérulée et d'une fasciculée, sans zone X.

— Comme les résultats de cette expérimentation sont absolument identiques chez la jeune femelle vierge âgée de 40 jours pourvue d'une zone X, chez la femelle vierge adulte âgée de 56 jours chez laquelle la zone X involue, ainsi que chez les jeunes souris mâles normales âgées de 40 jours chez lesquelles la zone X commence à involuer et chez les souris mâles adultes âgées de 75 jours, castrées ou non castrées, il est possible de retenir quelques conclusions au sujet des rapports entre la médullo-surrénale et la zone X. Dans tous les cas le cortex secondaire est incapable de régénérer une zone X alors que la médullo-surrénale est absente.

— L'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la teneur surrénalienne en amines médullaires serait responsable localement de la disparition de la zone X paraît difficilement acceptable à la suite de ces observations. En effet, la déconnection de la surrénale ne permet pas la régénération d'une zone X ni chez la femelle adulte âgée de 36 jours, ni chez le jeune mâle âgé de 40 jours chez lesquels la zone X subit l'involution, ni chez le mâle adulte âgé de 75 jours chez lequel la zone X a complètement disparu. Il ne semble donc pas que chez la femelle, la vacuolisation lipidique de la zone X, consécutive à l'action de l'association hormones thyroïdiennes-cortisone, soit localement due à l'augmentation des amines médullaires et que chez le mâle, les androgènes produisent l'involution de la zone X par l'intermédiaire d'une action directe des amines médullaires sur la zone X, puisque malgré la castration, la déconnection de la surrénale n'aboutit pas chez le mâle à l'apparition d'une zone X dans le cortex secondaire.

— Les observations de ce chapitre sont au contraire, nettement en faveur d'une action locale stimulante de la médullo-surrénale sur la zone X. Le fait que la déconnection vasculo-nerveuse de la surrénale, ne produit pas, même après une très longue durée (de 25 à 55 jours), la réapparition d'une zone X dans le cortex secondaire régénéré, ni chez la jeune femelle vierge, ni chez le mâle adulte castré, alors que dans tous les cas la médullo-surrénale a complètement dégénéré, s'inscrit comme un argument de poids dans l'hypothèse selon laquelle la médullo-surrénale serait nécessaire localement au développement et à la stimulation de la zone X.

— Toutefois, une objection, qui nous paraît d'ailleurs très peu vraisemblable, pourrait être faite à cette dernière conclusion. La déconnection vasculaire de la surrénale ayant peut-être pour conséquence, une mauvaise irrigation de la partie interne du greffon, la zone X ne pourrait pas régénérer à l'intérieur du greffon en raison d'un apport sanguin insuffisant, donc d'un apport insuffisant en facteurs stimulants de la

zone X tel L.H. Il faut remarquer que l'état des cellules les plus internes et les plus profondes de la fasciculée régénérée, qui sont très développées et bien stimulées va contre cette objection. Il ne fait pas de doute que si le cortex secondaire n'est pas capable de régénérer une zone X dans sa partie la plus interne, alors que les conditions physiologiques connues favorables au développement de la zone X sont toutes requises (jeunes femelles vierges ou mâles castrés), cela est dû à ce que la zone X n'est pas une formation produite par la glomérulée ou par la fasciculée, mais plutôt une formation en rapport avec la médullaire.

Cependant pour répondre à l'objection précédente, il nous a paru nécessaire de pratiquer l'ablation chirurgicale de la médullaire seule, telle que nous allons la décrire dans le paragraphe suivant.

III. — EFFETS SUR LA ZONE X DE L'ABLATION CHIRURGICALE DE LA MEDULLO-SURRENALE

Dans les expériences précédentes, après section des nerfs et des vaisseaux de la surrénale, le cortex surrénal régénéré est dépourvu de zone X. Outre l'objection formulée à la fin du chapitre II, concernant la mauvaise irrigation possible de la partie interne du greffon, il faut aussi supposer que si la zone X ne réapparaît pas dans le greffon, cela est peut-être dû à de profondes modifications du fonctionnement de la glande, par exemple dans l'élaboration et l'excrétion de certains corticostéroïdes, modifications qui s'opposeraient à la réapparition de la zone X. On sait en effet, qu'une glande endocrine greffée, et particulièrement la surrénale, peut présenter de telles modifications (voir Jost et Geloso, 1954 ; Coch et coll., 1962).

Il était donc capital de détruire la médullo-surrénale sans que le cortex surrénal dégénère, avantage que présente l'aspiration de la médullo-surrénale, telle que nous l'avons réalisée chez la souris.

TECHNIQUES.

Dans ces expériences, la destruction de la médullo-surrénale est réalisée par aspiration au niveau de la surrénale gauche, alors que la surrénale droite, laissée intacte, sert de témoin chez le même animal.

a) *Technique générale de l'aspiration de la médullo-surrénale.*

Les pipettes d'aspiration sont préparées de telle sorte que le diamètre de l'extrémité effilée ne dépasse pas la largeur moyenne de la médullaire évaluée par mesures microscopiques sur lames histologiques d'après un assez grand nombre d'animaux ; l'autre extrémité de la pipette est reliée à un tuyau de caoutchouc assez épais pour éviter la dépression des parois au moment de l'aspiration.

La préparation de l'animal, anesthésie, ouverture de l'abdomen, etc., est la même que pour la surrénalectomie. L'opération s'effectue sous loupe binoculaire. La surrénale gauche est immobilisée par saisie de la graisse qui l'entoure ; on pratique une légère incision de la capsule afin de pouvoir introduire facilement la pipette effilée sans écraser le parenchyme cortical ; la pipette pénètre lentement jusqu'à la médullaire dont la situation est évaluée approximativement en se basant sur la forme de la surrénale ; la médullaire est alors aspirée sans remuer la pipette pour ne pas aspirer d'autres parties de la glande. Il faut prendre soin de ne pas trop tirer sur la surrénale avec les pinces, ce qui risquerait de sectionner les nerfs et les vaisseaux ; le péritoine et la peau sont refermés conformément à la technique habituelle.

En raison des variations de forme de la surrénale et du diamètre de la médullo-surrénale d'un animal à l'autre, il a été nécessaire de pratiquer un grand nombre d'opérations. Toute une série de contrôles a montré que si l'aspiration totale de la médullo-surrénale est rarement réussie, par contre il est exceptionnel d'aspirer en même temps que la médullaire, soit de la zone X, soit une autre partie du cortex surrénal. Dans la grande majorité des cas l'aspiration ne lèse que la médullo-surrénale, plus au moins en totalité, alors que le cortex surrénal ne présente qu'une cicatrice de faibles dimensions sur le trajet de la pipette.

b) *Répartition des lots expérimentaux.*

— *Lot témoin* : 15 souris femelles vierges âgées de 30 jours subissent l'aspiration de la médullaire des deux surrénales ; les animaux sont sacrifiés immédiatement après l'opération et les surrénales sont fixées pour l'étude histologique.

Cette expérimentation qui porte sur 30 surrénales avait pour but de préciser la technique opératoire. Dans toutes les surrénales la zone X est large et bien développée ainsi que les autres zones du cortex surrénal. Dans 5 surrénales la médullo-surrénale a été totalement aspirée et la zone X est restée en place sans modification ; dans 10 surrénales l'aspiration de la médullaire est subtotale : dans ce cas la médullo-surrénale a été enlevée aux deux tiers, mais les cellules qui restent sont en très bon état ; dans les autres 15 surrénales la médullaire n'a été aspirée que partiellement.

De toute manière cette étude préliminaire montre que l'aspiration de la médullo-surrénale ne lèse que très exceptionnellement la zone X et le cortex surrénal ; on peut en conclure qu'après l'aspiration de la médullaire la zone X reste en place et que les autres zones du cortex ne subissent pas, ainsi que la zone X, une atteinte quelconque vasculaire, le passage de la pipette très fine ne produisant qu'une petite lésion de faible diamètre par rapport à l'ensemble du cortex. Il est donc parfaitement possible d'enlever la médullaire par aspiration sans léser les autres zones, notamment la zone X dont les cellules sont en très belle activité après l'opération ; l'irrigation du cortex surrénal, glomérulée, fasciculée et zone X, n'est pas modifiée par l'opération. Il est ainsi parfaitement logique d'admettre que, le devenir de la zone X, après aspiration de la médullaire, n'est lié à aucun facteur mécanique opératoire portant sur le cortex surrénal ou sur la zone X elle-même.

— *Lots traités* :

Femelles : jeunes souris vierges de souche Swiss opérées et sacrifiées avant l'âge de 41 jours, date à laquelle la zone X est en plein développement.

Lot 1 : 20 souris âgées de 23 à 25 jours au moment de l'opération ; aspiration de la médullaire dans la surrénale gauche ; sacrifice à l'âge de 36 à 37 jours, 12 à 14 jours après l'opération.

Lot 2 : 12 souris âgées de 27 à 29 jours au moment de l'opération ; aspiration de la médullaire dans la surrénale gauche ; sacrifice à l'âge de 38 à 39 jours, 12 à 14 jours après l'opération.

Lot 3 : 35 souris âgées de 21 à 30 jours au moment de l'opération ; aspiration de la médullaire dans la surrénale gauche ; sacrifice à l'âge de 33 à 41 jours, 10 à 13 jours après l'opération.

Mâles : souris mâles adultes de souche Swiss, chez lesquelles l'aspiration de la médullaire est réalisée au moment où le testicule est en pleine activité alors que la zone

X a involuë ; la castration bilatérale est pratiquée quelques jours après l'aspiration de la médullaire, de manière à lever l'inhibition testiculaire sur le développement de la zone X.

Lot 4 : 12 souris âgées de 36 à 60 jours au moment de l'aspiration ; aspiration de la médullaire dans la surrénale gauche, castration bilatérale à l'âge de 65 à 70 jours, 10 à 20 jours après l'aspiration ; sacrifice à l'âge de 81 à 104 jours, 20 à 34 jours après la castration.

Lot 5 : 15 souris âgées de 68 à 83 jours au moment de l'aspiration ; aspiration de la médullaire dans la surrénale gauche ; castration bilatérale à l'âge de 76 à 89 jours, 3 à 8 jours après l'aspiration ; sacrifice à l'âge de 91 à 102 jours, 20 à 23 jours après la castration.

Au moment du sacrifice, la surrénale droite témoin et la surrénale gauche dont la médullaire a été aspirée, sont pesées, puis fixées pour l'étude histologique qui est effectuée en série.

RÉSULTATS (voir tableau 39).

1°) *Effets de l'aspiration de la médullaire chez la souris femelle vierge.*

L'examen histologique de la surrénale droite, laissée intacte et qui sert de témoin montre, chez tous les animaux, une zone X assez large dont les cellules sont bien stimulées et qui ne présentent aucun signe de dégénérescence lipidique, ce qui correspond à l'âge des individus étudiés (40 jours). Certaines zones X sont très développées, d'autres moins, conformément aux variations individuelles décrites précédemment. Dans toutes ces surrénales témoins, la médullo-surrénale est en pleine activité, comme le montre l'aspect histologique classique des groupes cellulaires.

L'aspect de la surrénale gauche aspirée varie suivant les lots et les individus ; les résultats observés en ce qui concerne la médullaire et l'état du cortex peuvent être classés de la manière suivante : ou bien la médullaire a été totalement aspirée ; ou bien la médullaire a été aspirée subtotale et il reste au centre de la glande des amas cellulaires de la médullaire entièrement dégénérés ; ou bien il existe une médullaire bien développée et active, attestant que l'aspiration a échoué ; ou bien la médullaire n'a été aspirée que sur une partie (1/3 à 2/3) ; ou bien l'opération a produit la dégénérescence complète de la médullaire et du cortex avec régénération d'un cortex secondaire sans zone X, comme dans le cas des greffons, mais d'une manière exceptionnelle.

Lot 1 : sur 20 individus :

— 3 *aspirations totales de la médullaire* : aucun reste de médullaire ; le cortex surrénal est très bien développé et formé d'une glomérulée et d'une fasciculée très actives ; la zone X est complètement absente ; rien ne marque son emplacement.

— 3 *aspirations subtotaux* avec restes de médullaire dégénérée au centre ; le cortex surrénal (glomérulée + fasciculée) est intact ; la zone X est complètement absente.

— 2 *aspirations* produisant la dégénérescence de la médullaire et du cortex avec formation d'un cortex secondaire constitué uniquement d'une glomérulée et d'une fasciculée, sans zone X.

— 12 *surrénales* pourvues d'une *médullo-surrénale* plus ou moins développée. Dans certains cas la médullaire est intacte, l'aspiration ayant totalement échoué ; la zone X est large et bien stimulée chez ces individus. Dans d'autres cas l'aspiration de la médullaire a été *partielle* : il reste un groupe cellulaire de médullo-surrénale plus ou moins développé ; celui-ci est toujours entouré d'une zone X active ; à l'endroit où une partie de la médullaire a été aspirée, la zone X a disparu.

TABLEAU 39

Poids du corps et poids surrénalien absolu chez les souris des deux sexes après aspiration de la Médullo-surrénale de la surrénale gauche.

SEXE	LOTS	AGE (jours)			POIDS DU CORPS (g)		POIDS SURRÉNALIEN ABSOLU (mg)		NOMBRE D'ANTI-MAUX	NOMBRE DE MÉDULAIRES TOTALEMENT ASPIRÉES	NOMBRE D'ASPIRATIONS SUB-TOTALES
		A l'aspiration	A la castration	Au sacrifice	A l'aspiration	Au sacrifice	Sur. dr.	Sur. g. aspirée			
Femelles	1	23 à 25		36 à 37	12,2 ± 0,4	20,2 ± 0,8	3,4 ± 0,1	2,6 ± 0,2	20	3	3
	2	27 à 29		38 à 39	13,2 ± 0,6	20,6 ± 0,3	3,7 ± 0,2	2,9 ± 0,2	12	2	2
	3	21 à 30		33 à 41	13,2 ± 0,4	19,2 ± 0,3	2,9 ± 0,1	2,3 ± 0,1	35	5	5
Mâles	4	45 à 60	65 à 70	85 à 104	27,4 ± 0,5	35,1 ± 0,9	3,2 ± 0,2	3,0 ± 0,2	12	2	0
	5	68 à 83	71 à 89	91 à 102	32,8 ± 1,4	34,5 ± 1,0	2,9 ± 0,1	2,3 ± 0,1	15	3	2

Lot 2 : sur 12 individus.

— 2 *aspirations totales de la médullaire* : aucun reste de médullaire ; disparition totale de la zone X.

— 2 *aspirations subtotales* avec restes dégénérés de médullaire ; disparition totale de la zone X.

— 8 *surrénales* avec médullaires plus ou moins développées ; l'état de la zone X est comparable aux animaux correspondants du lot 1.

Lot 3 : sur 35 individus.

— 5 *aspirations totales de la médullaire* : aucun reste de médullaire ; disparition complète de la zone X.

— 5 *aspirations subtotales de la médullaire* : la médullaire présente une dégénérescence cellulaire complète, comme dans le cas d'une greffe ; les restes sont plus ou moins volumineux ; l'introduction de la pipette dans la médullaire et une aspiration partielle ont suffi pour provoquer la dégénérescence de la médullaire ; le cortex surrénal n'a pas été lésé, car la glomérulée et la fasciculée sont larges et stimulées comme dans la surrénale témoin ; on ne retrouve chez ces animaux aucun reste de zone X.

— 2 *aspirations* produisant la dégénérescence de la médullaire et du cortex avec régénération du cortex secondaire dépourvu de zone X.

— 23 *surrénales* qui présentent des restes de médullo-surrénale active plus ou moins développée ; chez 10 individus la médullaire est presque aussi importante que chez les témoins avec une zone X large et stimulée ; chez les autres, l'aspiration de la médullaire a été partielle et dans tous les cas on constate la présence d'une zone X autour des groupes cellulaires de la médullaire.

2°) Effets de l'aspiration de la médullaire chez la souris mâle castrée.

L'examen histologique de la surrénale droite, non aspirée, montre chez tous les animaux, une zone X secondaire, dont l'apparition est due à la castration effectuée 20 à 30 jours avant le sacrifice. Cette zone X secondaire est relativement bien développée, occupant un quart à un tiers du cortex surrénal, avec des cellules moyennement actives, ce qui correspond aux effets classiques de la castration chez le mâle dans la réapparition de la zone X secondaire. Dans toutes les surrénales droites témoins, la médullo-surrénale est très active et bien développée en volume.

L'aspect de la surrénale gauche aspirée présente les mêmes variations que nous avons décrites chez les femelles, les mêmes types sont rencontrés.

Lot 4 : sur 12 individus.

— 2 *aspirations totales de la médullaire* : aucun reste de médullaire ; cortex large et bien stimulé, formé exclusivement d'une glomérulée et d'une fasciculée ; absence totale de la zone X secondaire.

— 1 *aspiration partielle* : un petit groupe cellulaire de médullaire est entouré d'une zone X en involution.

— 9 *surrénales*, dans lesquelles la médullo-surrénale n'a pratiquement pas été aspirée et forme une médullaire presque aussi développée que dans la surrénale témoin ; dans tous ces cas la zone X secondaire est large et fortement active.

Lot 5 : sur 15 individus.

— 3 *aspirations totales de la médullaire* : aucun reste de médullo-surrénale ; cortex intact formé exclusivement d'une glomérulée et d'une fasciculée ; absence complète de zone X secondaire.

— 2 *aspirations subtotaux de la médullaire* : restes de médullaire dégénérée au centre de la glande ; cortex intact ; pas de zone X secondaire.

— 2 *aspirations partielles de la médullaire* : médullaire aspirée aux 3/4 ; il reste un noyau de médullaire bien stimulé avec une belle zone X secondaire autour ; à l'endroit où la médullaire a été aspirée le cortex est dépourvu de zone X, les cellules de la fasciculée venant directement jusqu'à l'emplacement de la médullaire.

— 8 *surrénales* dans lesquelles la médullaire n'a pratiquement pas été aspirée ; présence d'une zone X secondaire aussi développée que dans les surrénales témoins.

CONCLUSIONS.

Bien que l'aspiration de la médullaire soit une opération très difficile chez la souris, nous avons cependant obtenu 15 aspirations totales sur 94 animaux et 12 aspirations subtotaux avec dégénérescence de la médullaire. La surrénale droite laissée intacte sert de témoin et permet d'apprécier l'état de la zone X.

Cette expérimentation montre les faits suivants :

1) L'aspiration chirurgicale peut enlever totalement la médullaire sans léser la zone X et les autres zones du cortex surrénal ; après aspiration, le cortex surrénal reste en place avec ses trois zones : glomérulée, fasciculée et zone X, dont la structure n'est en rien modifiée, comme l'indiquent les animaux du lot témoin sacrifiés immédiatement après l'opération.

2) Chez la *femelle*, vierge, âgée de moins de 40 jours, l'aspiration totale de la médullaire entraîne la disparition complète de la zone X, alors que cette zone est bien développée dans la surrénale droite témoin. Le même résultat est obtenu quand la médullaire, bien que non aspirée totalement, dégénère entièrement après l'opération. Quand l'aspiration n'est que partielle, on constate la présence d'une zone X uniquement au contact et autour du noyau de médullo-surrénale intact.

3) Chez le *mâle* adulte castré, quand la médullaire est aspirée en totalité ou quand elle dégénère après l'opération, la zone X secondaire ne réapparaît pas dans la surrénale gauche aspirée dont le cortex a une structure identique à celle du mâle adulte non castré ; dans la surrénale droite témoin il y a toujours une zone X secondaire bien développée.

Ces différents résultats nous paraissent capitaux et suffisants pour affirmer que la médullo-surrénale est nécessaire et indispensable, soit pour maintenir la zone X en activité chez la femelle, soit pour la faire réapparaître chez le mâle castré. Le contact de la médullaire avec la zone X paraît une condition primordiale et essentielle pour le développement de la zone X ; en effet, la sécrétion de la médullaire ne peut stimuler ou faire réapparaître la zone X indirectement par la circulation, puisque la médullo-surrénale de la surrénale droite non aspirée et qui possède une belle zone X est incapable de protéger la zone X ou de faire régénérer une zone X secondaire dans la surrénale gauche dont la médullo-surrénale a été aspirée, chez le même animal et ceci malgré la présence d'une glomérulée et d'une fasciculée intactes dans le cortex. Ceci nous paraît être une preuve fondamentale de l'action directe et locale de la médullaire sur la zone X, par contact au sein de la surrénale ; cette action étant stimulatrice et non inhibitrice. D'au-

tre part cette action de stimulation sur la zone X doit se faire très localement, par contact d'un groupe cellulaire de la médullaire à un groupe cellulaire de zone X immédiatement juxtaposé, car dans le cas des aspirations partielles, la zone X persiste chez la femelle ou réapparaît chez le mâle seulement autour du noyau médullaire intact, alors qu'elle disparaît ou ne régénère pas là où la médullaire a été aspirée.

Cette démonstration expérimentale de l'action locale de la médullaire sur la zone X confirme l'aspect morphologique d'intrication des cellules de la médullaire et de la zone X sur lequel nous avons depuis longtemps insisté et qui nous a orienté vers l'étude des relations physiologiques entre la médullo-surrénale et la zone X.

IV. — CONCLUSIONS GENERALES

Les conclusions du chapitre 3 montraient que les amines médullaires ne participent pas à la régulation de la zone X par l'intermédiaire de la circulation générale, soit en stimulant, soit en inhibant les facteurs connus d'inhibition ou de stimulation de la zone X. Les recherches du chapitre 4 avaient pour but de savoir si les amines médullaires pouvaient agir directement et localement sur la zone X.

1) Dans les expériences du chapitre 4, paragraphe III, une preuve définitive est donnée contre l'action indirecte de la médullo-surrénale dans la régulation de la zone X. En effet, chez le même animal dont la surrénale gauche a subi l'aspiration de la médullaire alors que la surrénale droite est laissée intacte, la médullaire de la surrénale droite est incapable, par la circulation générale, de s'opposer à la disparition de la zone X chez la femelle ou de faire réapparaître la zone X secondaire chez le mâle castré dans la surrénale gauche. Cet argument physiologique expérimental confirme les résultats des effets négatifs des injections d'adrénaline et de noradrénaline données seules ou en association avec d'autres hormones. La médullo-surrénale agit donc directement sur la zone X au sein même de la surrénale.

2) *Les effets de la médullo-surrénale sur la zone X sont des effets de stimulation* qui s'exercent par contact cellulaire entre les deux zones. Cette conclusion découle des trois types d'expériences réalisées dans le chapitre 4. Un agent pharmacodynamique comme la réserpine, capable de produire la déplétion totale en amines médullaires produit l'atrophie de la zone X ; la greffe de surrénale qui s'accompagne de la dégénérescence de la médullaire régénère un cortex surrénal secondaire bien développé mais toujours dépourvu de zone X ; l'aspiration chirurgicale de la médullaire produit la disparition de la zone X chez la femelle et s'oppose à la régénération d'une zone X secondaire chez le mâle castré.

La réserpine inhibant L.H., il était possible de supposer que l'involution de la zone X consécutive à l'injection de réserpine était due à l'inhibition de L.H. et non à la déplétion des amines médullaires à l'intérieur de la surrénale. Dans le cas des greffes surrénaliennes et de l'aspiration de la médullaire, la teneur en L.H. n'étant pas modifiée, ou même étant augmentée chez les mâles castrés par exemple, on peut donc exclure le facteur L.H., puisque la zone X involue ou ne réapparaît pas en l'absence de médullaire malgré une sécrétion normale ou accrue de L.H. L'action du facteur L.H., comme agent de stimulation dans la régulation de la zone X, découverte par Chester Jones, apparaît donc comme tributaire de l'intégralité de la médullo-surrénale. L.H. ne peut stimuler la zone X que si la médullaire est intacte.

Si les résultats des greffes surrénaliennes dans lesquelles la médullaire disparaît complètement montrent que le cortex secondaire est incapable de régénérer une zone X en l'absence totale de médullaire, les résultats de l'aspiration de la médullaire appor-

tent des précisions très importantes sur le mode d'action de la médullaire sur la zone X. Ainsi, quand l'aspiration de la médullaire n'est que partielle, la zone X persiste seulement autour du noyau intact de la médullaire. Il semble donc que la médullaire exerce une action de stimulation par contact sur les cellules de la zone X, d'un groupe cellulaire de la médullaire au groupe cellulaire de la zone X immédiatement contigu et non une action à distance sur l'ensemble des cellules de la zone X. Ceci confirme d'ailleurs l'aspect morphologique classique de la zone X : les cellules de la zone X sont moins stimulées et plus petites dans la partie externe de la zone au contact de la zone fasciculée alors que dans la partie interne les cellules de la zone X sont toujours volumineuses au contact de la médullaire et qu'une véritable intrication est réalisée à cet endroit entre les cellules de la zone X et celles de la médullaire, la zone X émettant de nombreux prolongements à l'intérieur même de la médullaire, prolongements ou groupes cellulaires qui souvent sont indépendants et non rattachés à la zone X. Nous avons déjà signalé et insisté sur cette disposition particulière des cellules de la zone X et noté que chez certains individus, à l'intérieur de la médullaire, on rencontre parfois une structure d'association caractéristique entre les deux types de cellules, des îlots de cellules de zone X faisant partie intégrante des lobules de cellules de la médullaire.

Il nous paraît que notre expérimentation apporte assez d'arguments pour admettre que la médullo-surrénale est indispensable au développement de la zone X localement et que son action s'exerce par contact, les cellules de la médullaire stimulant les cellules de la zone X immédiatement contiguës. Cette action ne peut être qu'une action hormonale.

3) *Par quelles hormones la médullaire exerce-t-elle une action locale sur la zone X ?*

Probablement par les amines médullaires. Nous avons montré l'existence de relations entre la teneur en amines médullaires de la surrénale et l'état de la zone X, le développement de la zone X étant inversement proportionnel au taux global en adrénaline et en noradrénaline. Les résultats du dernier chapitre indiquent que l'élévation de la quantité totale des catécholamines dans la surrénale constatée chez le mâle adulte dépourvu de zone X et chez la femelle au moment où la zone X subit la dégénérescence lipidique, ne doit pas être retenue comme une image d'une action inhibitrice locale des amines médullaires sur la zone X, mais au contraire comme une preuve que la médullaire essaye de s'opposer à l'involution de la zone X en augmentant la production locale des amines médullaires ; la teneur élevée en catécholamines montre, en outre, que dans ce cas les amines médullaires ne sont pas utilisées localement en l'absence de zone X. A l'opposé, quand la zone X est bien développée, on assiste à une diminution très nette du taux des catécholamines dans la surrénale ; ce phénomène peut être interprété comme une utilisation locale des amines médullaires par les cellules de la zone X qui seraient ainsi stimulées ; il semblerait, d'après les résultats des dosages, que les amines médullaires seraient très vite oxydées et détruites dans les cellules de la zone X, puisque nos dosages sont effectués sur une surrénale entière, qui contient à la fois la médullaire et la zone X. Autrement dit la faible teneur en catécholamines de la surrénale quand la zone X est présente pourrait être consécutive à l'utilisation et à la destruction par les cellules de la zone X des amines médullaires qui seraient nécessaires à la stimulation de la zone X ; la forte teneur en catécholamines dans la surrénale quand la zone X est absente pourrait être due à leur non utilisation par la zone X ; de même, l'augmentation progressive des amines médullaires quand la zone X présente la dégénérescence graisseuse, est peut-être la conséquence de ce que les cellules de la zone X ne sont plus capables d'utiliser les amines médullaires quand elles entrent en involution sous l'action des facteurs hormonaux connus, hormones thyroïdiennes et corticostéroïdes. Cette conception est d'ailleurs en

accord avec certaines lois de l'équilibre endocrinien ; on sait par exemple que l'hypophyse augmente la sécrétion de certaines stimulines quand les glandes endocrines périphériques correspondant à ces stimulines sont enlevées ou détruites. En acceptant que les amines médullaires stimulent de cette manière la zone X à l'intérieur de la surrénale, peut-on attribuer à l'adrénaline ou à la noradrénaline un rôle particulier dans cette stimulation. Il nous paraît très difficile d'apporter des conclusions définitives sur ce problème. En effet, les techniques utilisées dans notre expérimentation pour le dosage des catécholamines ne nous permettaient pas, à cette époque, de différencier l'adrénaline de la noradrénaline, de telle sorte que nous n'avons pu évaluer que le taux global en amines médullaires et que nous ne savons pas si, chez la souris, c'est plus particulièrement la noradrénaline ou l'adrénaline qui stimule la zone X, ou bien si c'est l'association des deux amines qui détermine cette stimulation.

Des expériences en cours au laboratoire, sur le *campagnol des champs*, essayent d'établir des rapports entre le développement de la zone X et la teneur différentielle en adrénaline et en noradrénaline dans cette espèce, qui, on le sait, a une belle zone X. Les premiers résultats de cette expérimentation (Brudieux et Delost, 1965) montrent d'abord que, comme chez la souris, le développement de la zone X paraît inversement proportionnel à la teneur globale en catécholamines. En effet, cette teneur est plus élevée chez le mâle adulte dépourvu de zone X que chez la femelle normale et que chez la femelle en gestation qui possède une zone X très large, mais le dosage différentiel indique que la différence entre les deux sexes est surtout marquée pour la noradrénaline qui est beaucoup plus importante chez le mâle que chez la femelle, alors que l'adrénaline varie assez peu d'un sexe à l'autre. Il semble donc, que chez le campagnol, le développement de la zone X soit plus en rapport avec la teneur en noradrénaline qu'avec la teneur en adrénaline ; toutefois, des expériences complémentaires sont nécessaires pour arriver à une telle conclusion et encore n'est-il pas possible de l'étendre à la souris en l'état actuel de nos connaissances. On sait par ailleurs que la noradrénaline est plus abondante chez les jeunes individus et que sa teneur diminue chez l'adulte. Comme la zone X est une zone essentiellement juvénile, on peut supposer que le développement de la zone X est dû à une stimulation par la noradrénaline chez le jeune animal et que l'involution de la zone X au moment de la puberté est en rapport avec une diminution de la teneur surrénalienne en noradrénaline qui n'est plus suffisante pour s'opposer localement à l'action des facteurs inhibiteurs de la zone X. Remarquons en outre que chez le campagnol qui possède une zone X permanente chez la femelle (femelle vierge et femelle gestante) la teneur en noradrénaline est très élevée par rapport aux autres rongeurs ; pendant la gestation le pourcentage en noradrénaline augmente alors que la zone X persiste et est très large.

D'autre part, nous avons essayé par les *méthodes histochimiques* classiques, de nous rendre compte chez la *souris*, si le développement de la zone X était lié ou non à un type spécial de cellules de la médullo-surrénale. Nous n'avons pas exposé ces résultats dans un chapitre spécial car ils sont négatifs. Diverses techniques ont été utilisées pour mettre en évidence les cellules produisant l'adrénaline et la noradrénaline : notamment la *réaction chromaffine*, par le bichromate de potassium ou l'iodate de potassium avec ou sans alcalinisation de la solution d'iodate, et la *coloration P.A.S.*

Ces réactions ont été étudiées à la fois chez les femelles jeunes possédant une belle zone X et chez le mâle après castration, ainsi que chez le mâle adulte dépourvu de zone X et chez la femelle au moment de l'involution lipidique de la zone X. Dans aucun cas, nous n'avons pu noter des différences caractéristiques, ni de relations entre l'état de la zone X et le développement dans la médullo-surrénale des cellules adrénalinogènes ou noradrénalinogènes. Ainsi il nous a été impossible de voir si les îlots cellulaires de zone X dispersés dans la médullaire étaient au contact des cellules noradrénalinogènes ou des

cellules adrénalinogènes. A notre avis, les méthodes histochimiques de la médullo-surrénale ne nous paraissent pas capables de trancher cette question, ce qui d'ailleurs correspond à l'opinion des spécialistes, puisque pour Picard et Vitry (1959) il est bien difficile d'établir une distinction réelle entre les deux types cellulaires dans la médullo-surrénale, auteurs qui en outre sont partisans d'une théorie uniciste plus conforme aux faits physiologiques. Seule l'étude des dosages différentiels des amines dans la médullaire pourrait démontrer des relations possibles entre le développement de la zone X et une amine particulière, adrénaline ou noradrénaline.

Toutefois, si l'analyse détaillée de nos diverses expérimentations montre que l'action directe et locale de la médullaire sur la zone X doit se faire probablement par l'intermédiaire des hormones classiques de la médullo-surrénale, adrénaline ou noradrénaline, selon les mécanismes que nous venons d'envisager, il ne faut pas rejeter complètement l'hypothèse d'une action stimulante par une *autre hormone inconnue* jusqu'à maintenant dans la médullo-surrénale, à laquelle serait dévolu plus spécialement le rôle de stimulation sur la zone X. L'existence d'une telle hormone, qui nous paraît pour l'instant très problématique, aurait l'avantage d'expliquer les résultats négatifs que nous avons obtenus par injection dans la circulation générale d'adrénaline, de noradrénaline ou de leur association, seules ou avec d'autres hormones dont l'action est bien connue sur la zone X (androgènes, cortisone).

Cette hormone aurait cependant des relations étroites avec les amines médullaires puisque la teneur de celles-ci est directement liée au développement de la zone X. Pour essayer de prouver l'existence d'une telle hormone dans la médullo-surrénale, il aurait fallu injecter des extraits de médullo-surrénale chez la souris dépourvue de zone X, puisque par la voie générale, l'injection d'amines médullaires est incapable de faire réapparaître la zone X ou de s'opposer à son involution par les androgènes par exemple. Mais il nous paraît impossible de réaliser de tels extraits exclusivement issus de la médullo-surrénale ; inévitablement il y aurait dans ces extraits des hormones provenant du cortex surrénal, dont certaines nous le savons (androgènes, cortisone) sont des facteurs d'inhibition de la zone X. Un tel problème ne peut être résolu que par des biochimistes.

Il n'est pas exclu, non plus, que l'action stimulante de la médullaire sur la zone X, soit une *action non hormonale*. Si, comme nous l'avons démontré, la présence de la médullo-surrénale est indispensable au développement ou au maintien de la zone X, on peut suggérer qu'une telle action est peut-être d'un autre ordre, par exemple une stimulation enzymatique nécessaire au métabolisme de la cellule de la zone X, ou bien une action de facilitation, par un mécanisme inconnu, des effets stimulants sur la zone X de L.H.

D'autre part, il nous paraît improbable que l'action stimulante de la médullaire sur la zone X, que ce soit par l'intermédiaire des amines médullaires ou d'une hormone hypothétique, soit une action de protection de la zone X vis-à-vis des hormones inhibitrices (androgènes, hormones thyroïdiennes, cortisone). Il faut quand même remarquer que l'involution de la zone X débute en général à la périphérie de la zone, c'est-à-dire au contact de la fasciculée, alors que la partie interne au contact de la médullaire reste longtemps intacte au cours des phénomènes de dégénérescence ; tout se passe, au point de vue morphologique, comme si d'une part les hormones inhibitrices (androgènes et cortisone produits par la fasciculée, ou hormones thyroïdiennes parvenant par les artères corticales périphériques) produisaient l'involution de la zone X quand elles arrivent à son contact, à la périphérie, et comme si d'autre part les hormones de la médullaire continuaient à stimuler les groupes cellulaires internes de la zone X au contact de la médullo-surrénale.

On peut concevoir de tels mécanismes, inhibiteurs périphériques et stimulateurs centraux, étant donné ce que nous savons sur l'action des hormones au niveau de la zone X, mécanismes qui pourraient se dérouler en même temps, sans action réciproque, les

facteurs hormonaux inhibiteurs l'emportant à la longue sur les facteurs stimulateurs de la médullo-surrénale. Il nous paraît plus logique, à la lumière de nos résultats, d'admettre une telle conception, plutôt que d'envisager une action inhibitrice directe des hormones de la médullo-surrénale sur les hormones responsables de l'involution de la zone X (androgènes, cortisone et hormones thyroïdiennes).

De toute manière, en dehors de ces mécanismes que nous envisagerons pour terminer dans la synthèse de la physiologie de la zone X, il n'en reste pas moins que la médullo-surrénale est indispensable localement, en dehors de tous les autres facteurs hormonaux inhibiteurs ou stimulateurs, au maintien et au développement de la zone X. C'est la première fois que la démonstration est donnée d'une relation directe, au sein même de la surrénale, entre deux parties de la surrénale si longtemps dissociées au point de vue physiologique, la médullaire et le cortex surrénal, à moins que la zone X ne soit pas considérée comme une zone du cortex surrénal, au même titre que la glomérulée et la fasciculée, mais comme une zone intermédiaire et indépendante, par ailleurs transitoire, qui subit soit les effets inhibiteurs du cortex, soit les effets stimulateurs de la médullaire.

CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA TROISIÈME PARTIE

De l'ensemble de ces recherches consacrées à l'étude des rapports entre la médullo-surrénale et la zone X chez la souris, on peut retenir les faits essentiels suivants :

1) L'étude systématique des volumes des différentes zones du cortex surrénal, de la zone X et de la médullaire, au cours des divers états physiologiques, montre qu'il existe des relations morphologiques entre la zone X et la médullaire, le développement de la zone X étant inversement proportionnel au développement de la médullaire. Il n'y a pas de relation entre le volume de la zone X et le volume du cortex surrénal (glomérulée + fasciculée).

2) La teneur de la surrénale en amines médullaires (adrénaline + noradrénaline) est inversement proportionnelle au développement de la zone X. La teneur la plus élevée est rencontrée chez le mâle adulte ; elle diminue après castration jusqu'à un taux voisin de celui de la femelle. Chez la femelle vierge, cette teneur qui est faible augmente quand apparaît la dégénérescence lipidique de la zone X, jusqu'à un taux voisin de celui du mâle adulte.

3) Les amines médullaires exogènes,adrénaline et noradrénaline, ainsi que leur association, n'exercent pas d'action caractéristique sur la zone X quand elles sont injectées par la voie générale. Elles sont incapables, par la circulation générale, de provoquer l'involution de la zone X, de faire réapparaître la zone X ou de s'opposer à l'action nocive sur la zone X des androgènes et de la corticostimuline. Seul, un effet de protection partielle peut être retenu vis-à-vis de la vacuolisation lipidique produite par la cortisone.

4) La résérpine, agent pharmacodynamique qui provoque la déplétion de la médullo-surrénale enadrénaline, entraîne, à forte dose et après un long traitement, l'involution totale de la zone X.

5) La déconnection vasculo-nerveuse de la surrénale aboutit, après 20 à 30 jours, à la dégénérescence complète de la médullo-surrénale, à la disparition du cortex surrénal primitif et à la régénération d'un cortex secondaire. Celui-ci, aussi bien chez la jeune femelle vierge âgée de moins de 40 jours que chez le mâle castré, est toujours dépourvu de zone X et formé exclusivement d'une glomérulée et d'une fasciculée. En l'absence de médullaire, le cortex surrénal est donc incapable de régénérer une zone X.

6) L'ablation chirurgicale de la médullo-surrénale, réalisée par aspiration, produit rapidement la disparition de la zone X chez la jeune femelle vierge âgée de 40 jours ; chez le mâle adulte castré elle s'oppose à la réapparition de la zone X secondaire.

7) Cet ensemble de recherches montre les liens physiologiques qui unissent la médullo-surrénale et la zone X. La médullo-surrénale est nécessaire et indispensable pour maintenir la zone X en activité chez la femelle et pour la faire régénérer chez le mâle castré. Les effets de la médullaire sur la zone X sont des effets de stimulation qui s'exercent par contact cellulaire entre les deux zones. Cette action de stimulation directe sur les cellules de la zone X se fait par l'intermédiaire des amines médullaires, probablement plus par la noradrénaline que l'adrénaline ; le rôle possible d'une hormone médullaire inconnue ou de phénomènes enzymatiques non hormonaux ne peut être exclu dans l'explication du mécanisme de stimulation de la médullo-surrénale vis-à-vis de la zone X.

ESSAI DE SYNTHÈSE

SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA ZONE X

INTRODUCTION

A la fin de chaque chapitre et à la fin de chacune des trois parties de ce travail, nous avons discuté longuement les résultats des différentes expérimentations et soulevé souvent des hypothèses, qui pour la plupart ont en définitive reçu une confirmation dans nos observations. D'autre part nous avons, dans l'introduction consacrée à la revue générale des données sur la zone X, insisté sur les points essentiels de la physiologie comparée de la zone X et sur les facteurs de régulation de cette zone connus avant l'entreprise de nos recherches. Pour cette raison nous ne reprendrons pas ici les principales conclusions relatives à ces différents sujets, mais nous essayerons plutôt de bâtir une synthèse de la physiologie de la zone X, à la lumière de l'ensemble des résultats expérimentaux. Comme nous l'avons souligné dans l'introduction, nous devons nous borner à faire la synthèse des facteurs de régulation de la zone X ; en effet, il est impossible de préciser les fonctions de cette zone, tant que les moyens biochimiques n'auront pas démontré l'existence de telle ou telle hormone dans la zone X, ce qui nous paraît bien difficile à réaliser en raison d'un écueil majeur qui est d'obtenir des extraits exclusifs de zone X. Etudier les hormones de la surrénale en présence ou en l'absence de zone X ne peut donner qu'une vue très approximative de la sécrétion hormonale de la zone X, car les dosages ne sont pas des dosages différentiels de zones. Ainsi, l'augmentation de la corticostérone dans la surrénale constatée par Sakiz (1960) chez la femelle qui possède une zone X, ne signifie pas que la corticostérone soit produite par la zone X, même si cette hormone diminue après injection de testostérone comme l'a montré cet auteur. Peut-être les cultures de cellules de zone X pourraient donner des renseignements plus précieux sur la nature des hormones sécrétées par la zone X. Il est très improbable que la zone X produise essentiellement des androgènes. La théorie androgène de la zone X, longtemps en vigueur, depuis les premiers travaux de Price sur la souris, nous paraît devoir être abandonnée à l'heure actuelle ; la zone fasciculée est sûrement capable de sécréter des androgènes au même titre que la zone X. Chez le campagnol, l'action sexuelle de la surrénale, qui est très importante en l'absence du testicule, s'exerce par l'intermédiaire de la cortisone et non des androgènes, comme l'a démontré Delost (1956 a). Aussi les hypothèses que l'on peut émettre sur les fonctions de la zone X doivent être revues après la connaissance des facteurs de régulation de cette zone, qui nous paraissent maintenant beaucoup plus pré-

cis, encore que leur complexité montre une fois de plus les difficultés rencontrées par les auteurs dans l'étude de cette zone bien spéciale du cortex surrénal.

Comme toute glande endocrine, la zone X surrénalienne subit l'action de facteurs de stimulation et de facteurs d'inhibition, qui concourent à sa régulation d'une manière permanente. Avant le début de nos recherches sur la zone X, l'action de deux facteurs avait été mis en évidence sans discussion : les effets inhibiteurs des androgènes et les effets stimulants de L.H. (Chester Jones) ; mais nos connaissances se bornaient à ces deux facteurs de régulation, qui ne pouvaient à eux seuls expliquer l'ensemble des mécanismes du fonctionnement de la zone X.

I. — DECOUVERTE DE NOUVEAUX FACTEURS DE REGULATION

Notre travail a apporté des faits entièrement nouveaux sur la zone X, dont les plus intéressants à retenir sont les suivants :

1) Il existe un *dimorphisme sexuel* de l'involution de la zone X. Chez la *femelle* l'involution de la zone est lente, progressive, par un processus particulier de vacuolisation lipidique ; c'est une zone transitoire puisqu'elle ne réapparaît pas après ovariectomie. Chez le *mâle* adulte, l'involution de la zone X est très rapide, brutale, par un processus de dégénérescence conjonctive et de disparition cellulaire sans vacuolisation ; une zone X secondaire réapparaît après castration, qui ne subit pas à la longue une dégénérescence vacuolaire comparable à celle de la femelle. Le mode d'involution de la zone X est donc différent d'un sexe à l'autre.

2) A côté des *androgènes*, d'autres *facteurs inhibiteurs* de la zone X ont été découverts : ce sont la corticostimuline, les corticostéroïdes (cortisone) et surtout les hormones thyroïdiennes (thyroxine et triiodothyronine) ainsi que la thyroestimuline. A.C.T.H. produit l'involution conjonctive de la zone X, c'est-à-dire le type mâle d'involution, alors que les hormones thyroïdiennes, T.S.H. et la cortisone, provoquent la dégénérescence lipidique de la zone X, c'est-à-dire le type femelle d'involution.

3) A côté de L.H., d'autres *facteurs de stimulation* de la zone X ont été mis en évidence : le développement de la zone X, dans les deux sexes, est lié à la médullo-surrénale. La médullaire est nécessaire et indispensable au développement de la zone X ; son action, qu'elle soit hormonale (amines médullaires, hormone inconnue) ou non hormonale (action enzymatique) s'exerce directement et localement à l'intérieur de la surrénale, par contact sur les cellules de la zone X.

— La découverte de ces différents facteurs, dont certains sont primordiaux et d'autres secondaires, modifie complètement les conceptions que l'on pouvait avoir sur la régulation de la zone X. Celle-ci doit être maintenant envisagée, en tenant compte des facteurs inhibiteurs et des facteurs de stimulation, séparément dans chaque sexe, selon le schéma suivant qui est résumé dans le tableau 40.

II. — MECANISMES DE REGULATION DE LA ZONE X

1) LES FACTEURS DE STIMULATION.

Ils sont communs aux deux sexes. Le premier facteur est un *facteur hypophysaire*, L.H., dont l'action stimulante a été découverte par Chester Jones. On sait que, après hypophysectomie, la zone X dégénère et qu'elle est régénérée quand on injecte L.H. Dans la mesure où les préparations de L.H. utilisées par Chester Jones étaient dépourvues de F.S.H., on peut donc admettre que seule la gonadostimuline L.H. intervient pour stimuler

la zone X, car l'injection de F.S.H. chez la souris hypophysectomisée ne s'oppose pas à la dégénérescence de la zone X. Le mode d'involution de la zone X après hypophysectomie est représenté par une régression cellulaire avec dégénérescence conjonctive, à peu près comparable à celle qui se produit chez le mâle à la puberté sous l'action des androgènes. D'après les travaux de Chester Jones et notre propre opinion (voir chapitre 1, II^e partie), on peut admettre que L.H. stimule directement le développement et l'activité cellulaire de la zone X dans les deux sexes.

Le second facteur de stimulation est la *médullo-surrénale*. Nous avons montré que sa présence était indispensable au développement de la zone X, aussi bien chez le mâle que chez la femelle. Cette action stimulante de la médullaire s'exerce localement sur les cellules de la zone X, par contact, probablement par les effets d'une hormone (amines médullaires) ou d'un mécanisme enzymatique.

De toute manière, ces deux facteurs, *hypophyse et médullo-surrénale*, sont absolument nécessaires au développement de la zone X ; en l'absence de l'un ou de l'autre, la zone X dégénère ou ne réapparaît pas. Ainsi la stimulation de la zone X est sous la dépendance d'un facteur éloigné de la surrénale, l'hypophyse, qui agit par la voie générale (L.H.) et d'un facteur local au sein de la surrénale, la médullaire. Ces deux facteurs de stimulation ne peuvent être dissociés, ils sont indispensables, l'un et l'autre ; toutefois, il ne nous semble pas qu'il y ait des relations endocriniennes entre ces deux facteurs, car il est improbable que la sécrétion des amines médullaires déclenche la sécrétion de L.H. et que réciproquement L.H. stimule la production d'adrénaline ou de noradrénaline par la médullo-surrénale. On pourrait, en effet, supposer que l'hypophysectomie, par privation de L.H., entraîne l'inhibition de la médullaire, qui alors ne produirait plus les facteurs stimulant la zone X ; que réciproquement, la destruction de la médullaire aboutit à l'inhibition de L.H. ; ces deux hypothèses doivent être écartées. Indépendamment l'un de l'autre, les deux facteurs de stimulation de la zone X, l'hypophyse et la médullaire, agissant sur la zone X. Mais si l'action de L.H., correspond bien à un effet de stimulation de la zone X tel que l'on a l'habitude d'en rencontrer dans le système endocrinien, l'action de la médullaire sur la zone X, est le seul exemple jusqu'à maintenant d'un effet local direct d'une glande endocrine sur une autre. Nous avons donné, dans la conclusion de la III^e partie, des arguments en faveur de la noradrénaline plutôt que de l'adrénaline comme agent de stimulation locale.

2) LES FACTEURS D'INHIBITION.

Ils sont différents dans les deux sexes. Chez le *mâle*, les facteurs essentiels sont les *androgènes* du testicule qui produisent l'involution conjonctive de la zone X à la puberté. Cette action inhibitrice des androgènes testiculaires est une action directe sur les cellules de la zone X ; accessoirement elle peut intervenir par une action indirecte secondaire par freinage de L.H. Chez la *femelle vierge*, les facteurs primordiaux sont représentés, en premier lieu, par les *hormones thyroïdiennes* qui provoquent la dégénérescence vacuolaire lipidique progressive de la zone X à partir de la puberté, ensuite, par les *corticostéroïdes*, particulièrement la cortisone, qui augmentent le processus de vacuolisation lipidique, soit par action propre, soit par renforcement des effets des hormones thyroïdiennes. Le mode d'action des *hormones thyroïdiennes* peut être double : action directe sur les cellules de la zone X qui subissent l'involution lipidique (action la plus importante) et action indirecte sur la zone fasciculée par stimulation de la sécrétion de corticostéroïdes (action secondaire). Le mode d'action des *corticostéroïdes* est probablement local, par contact cellulaire avec la zone X dans le cortex surrénal. Les *androgènes de l'ovaire*, ne doivent pas être retenus, à notre avis, comme facteurs inhibiteurs de la zone X chez la femelle vierge ; car on sait que les androgènes provoquent l'involution conjonctive de la

TABLEAU 40

Les facteurs de stimulation et d'inhibition de la zone X chez la souris

SEXE	ETAT PHYSIOLOGIQUE	ETAT DE LA ZONE X	FACTEURS DE STIMULATION	
			Hypophyse Action directe de L.H. sur la zone X	Médullo-surrénale Action locale sur la zone X
Mâle	Avant la puberté	Développée	Nécessaire	Nécessaire
	Adulte	Involution conjonctive rapide	Insuffisante	Insuffisante
	Castration	Réapparition	Augmentée nécessaire	Nécessaire
Femelle	Avant la puberté (avant 40 j.)	Développée	Nécessaire	Nécessaire
	Adulte (après 40 j.)	Involution vacuolaire lente	Augmentée mais insuffisante	Insuffisante
	Castration (après 40 j.)	Involution vacuolaire retardée	Augmentée mais insuffisante	Insuffisante
	Gestation	Involution conjonctive	Augmentée mais insuffisante	Insuffisante

TABLEAU 40 (suite)

Les facteurs de stimulation et d'inhibition de la zone X chez la souris.

FACTEURS D'INHIBITION					
ANDROGÈNES			A.C.T.H.	Hormones thyroïdiennes (thyroxine- triiodo- thyronine)	Cortico- stéroïdes (cortisone- hydro- cortisone)
du testicule	de l'ovaire	du cortex surrénal			
Sans action		Sans action	Sans action	Sans action	Sans action
Action primordiale directe sur la zone X		Action secondaire directe sur la zone X sous l'influence d'ACTH	Action secondaire indirecte par les androgènes du cortex	Sans action	Sans action
		Sans action	Sans action	Sans action	Sans action
=====	Sans action	Sans action	Sans action	Sans action	Sans action
	Sans action probable	Action secondaire exception- nelle directe sur la zone X sous l'influence d'ACTH	Action secondaire exceptionnelle indirecte par les androgènes du cortex	Action primordiale directe sur la zone X	Action de synergie directe sur la zone X avec les hormones thyroïdiennes
		Id.	Id.	Id.	Id.
	Action secondaire directe sur la zone X	Action primordiale directe sur la zone X sous l'influence d'ACTH	Action primordiale indirecte par les androgènes du cortex	Action secondaire exception- nelle	Action secondaire exception- nelle

zone X alors que chez la femelle vierge la zone X involue par dégénérescence vacuolaire. Toutefois, certains cas d'involution conjonctive constatés chez la femelle vierge, très rarement d'ailleurs, pourraient être mis sur le compte d'une hypersécrétion accidentelle ou pathologique de l'ovaire, à moins qu'ils soient dus à une hypersécrétion de *A.C.T.H.*

En effet, *A.C.T.H.* constitue aussi un facteur d'inhibition de la zone X dans les deux sexes ; mais il ne doit être retenu que comme un facteur *secondaire* (sauf chez la femelle gestante), dans le cas d'une hypersécrétion considérable de corticostimuline. Son action inhibitrice est une action indirecte, par l'intermédiaire de la zone fasciculée, qui stimulée par *A.C.T.H.* produit des androgènes surrénaliens inhibiteurs localement de la zone X. Ce processus doit être plus fréquent chez le mâle que chez la femelle vierge, puisque *A.C.T.H.* entraîne une involution conjonctive de la zone X et non une involution vacuolaire. Accessoirement, on peut concevoir qu'*A.C.T.H.* stimule la production d'androgènes au niveau du testicule ou de l'ovaire, ou inhibe L.H. au niveau de l'hypophyse ; cependant ces mécanismes nous paraissent aléatoires. Toutefois, en ce qui concerne la *gestation*, il est possible d'admettre qu'*A.C.T.H.* joue un rôle inhibiteur important. Au cours de la gestation, la zone X disparaît par un processus conjonctif qui n'est donc pas dû aux hormones thyroïdiennes. L'involution de la zone X est secondaire probablement à une sécrétion accrue d'androgènes ; il est peu vraisemblable, pour diverses raisons que nous avons exposées dans la revue générale introduction sur les données sur la zone X, que ces androgènes proviennent de l'ovaire ; il est plus logique d'admettre qu'ils sont fournis par le cortex surrénal sous l'influence d'*A.C.T.H.*, dont la sécrétion chez la femelle gestante est fortement augmentée chez la souris comme dans beaucoup d'autres espèces.

3) RÉGULATION DE LA ZONE X CHEZ LE MÂLE.

Elle paraît relativement simple. La médullo-surrénale étant formée dans la surrénale dès la naissance, la zone X apparaît vers l'âge de 10 à 15 jours sous l'action stimulante de L.H. dont la sécrétion débute mais qui est encore insuffisante pour provoquer le développement du testicule. Quand la sécrétion hypophysaire de L.H. augmente au moment de la puberté, le testicule sécrète alors les androgènes qui produisent très rapidement l'involution conjonctive de la zone X. Ainsi chez le mâle, la zone X apparaît essentiellement sous l'influence de trois facteurs : deux facteurs de stimulation : L.H. et la médullo-surrénale, un facteur inhibiteur primordial : les androgènes du testicule. *A.C.T.H.* et la cortisone interviennent très peu dans la régulation de la zone X chez le mâle et probablement les hormones thyroïdiennes pas du tout. En effet, chez le mâle, la zone X réapparaît après castration, malgré la présence des hormones thyroïdiennes ; d'autre part le processus de dégénérescence vacuolaire de la zone X produit par les hormones thyroïdiennes n'est jamais rencontré chez le mâle. Contrairement à ce qui a souvent été avancé, la zone X n'est pas une zone *transitoire* chez le mâle, puisqu'elle régénère après castration ; elle peut être considérée comme une zone permanente, qui pendant la période d'activité sexuelle est inhibée puissamment par le testicule.

4) RÉGULATION DE LA ZONE X CHEZ LA FEMELLE.

Comme chez le mâle, les facteurs de stimulation nécessaires sont l'hypophyse et la médullo-surrénale, mais les facteurs d'inhibition varient selon que la femelle est vierge ou en gestation.

a) *Chez la femelle vierge* : la médullo-surrénale étant formée dans la surrénale dès la naissance, la zone X apparaît vers l'âge de 10 jours sous l'action stimulante de L.H. dont la sécrétion débute ; elle atteint son plein développement peu de temps avant la puberté quand la sécrétion de L.H. augmente. Après la puberté, à partir de l'âge de 40 jours, la dégénérescence vacuolaire de la zone X débute et se poursuit lentement et pro-

gressivement sous l'action conjuguée des hormones thyroïdiennes et des corticostéroïdes (corticostérone) ; cette involution paraît irréversible, car la zone X ne réapparaît pas au cours de la vie ; on peut la considérer chez la femelle vierge comme une zone transitoire. Toutefois, il n'est pas sûr que la zone X ne régénère pas après thyroïdectomie, preuve que nous n'avons pu apporter dans nos expériences en raison des difficultés à réaliser chez la souris la thyroïdectomie et à garder les animaux en survie longtemps après l'opération. Chez la femelle vierge, la zone X apparaît essentiellement sous l'influence de quatre facteurs : deux facteurs de stimulation indispensables : L.H. et la médullo-surrénale, un facteur inhibiteur primordial : les hormones thyroïdiennes et un facteur inhibiteur secondaire : la cortisostérone qui augmente localement les effets de la thyroxine. Les androgènes de l'ovaire n'interviennent pas dans la régulation de la zone X de la femelle vierge ; très rarement les androgènes du cortex sous l'influence d'A.C.T.H. dans les conditions que nous avons signalées plus haut.

b) *Au cours de la gestation* : L'involution de la zone X qui apparaît au cours de la première gestation, est une involution conjonctive type mâle ; elle doit être due à une sécrétion d'androgènes qui proviennent non de l'ovaire mais plus certainement du cortex surrénal sous l'influence d'A.C.T.H. Cette involution est rapide. Comme nous avons constaté, chez des femelles après la gestation, des petites zones X dont les cellules sont bien actives, on peut supposer que la gestation ne provoque pas la disparition définitive de la zone X et que celle-ci serait peut-être capable de réapparaître en partie sous l'action de L.H., puis de subir la dégénérescence vacuolaire progressive sous l'influence des hormones thyroïdiennes.

5) PRÉDOMINANCE DES FACTEURS INHIBITEURS SUR LES FACTEURS DE STIMULATION.

Bien que les deux facteurs de stimulation de la zone X, hypophyse (L.H.) et médullo-surrénale soient absolument nécessaires au développement de la zone X dans les deux sexes, ils ne sont pas suffisants pour maintenir la zone X et s'opposer aux facteurs inhibiteurs. Ces facteurs d'inhibition, androgènes du testicule chez le mâle et hormones thyroïdiennes et cortisone chez la femelle, l'emportent toujours sur les facteurs de stimulation. C'est nettement le cas pour *le mâle*, car si au moment de la puberté les androgènes du testicule sont responsables de l'involution de la zone X, ceci se fait malgré l'augmentation très importante de L.H. sécrétée par l'hypophyse au cours de l'activité sexuelle. L.H. est donc incapable de s'opposer aux androgènes du testicule par la voie générale et il en est de même pour la médullaire localement. Les androgènes testiculaires sont des facteurs d'inhibition puissants de la zone X qui produisent son involution très rapide en quelques jours. Il en est de même pour les androgènes du cortex surrénal qui chez la femelle en gestation entraînent aussi rapidement la disparition de la zone X.

Chez la *femelle vierge* les facteurs d'inhibition, hormones thyroïdiennes et cortisone (*), sont moins puissants que les androgènes, puisque l'involution de la zone X est très lente et progressive ; il est probable que dans ce cas, L.H. et la médullo-surrénale s'opposent en partie et pendant un certain temps à la dégénérescence vacuolaire de la zone X, puisque dans certaines souches cette dégénérescence apparaît tardivement et peut durer deux mois avant d'aboutir à la disparition complète de la zone X. Il faut remarquer à ce sujet que la castration pratiquée chez la femelle vierge retarde l'involution de la zone X (Sakiz, 1958) ; ce phénomène de protection doit, à notre avis, être mis

(*) La cortisone n'étant pas sécrétée normalement par le cortex surrénal de la souris, il faut envisager que l'action inhibitrice des corticostéroïdes est réalisée par la corticostérone, que nous n'avons pas utilisée dans nos expériences.

sur le compte d'une augmentation de la sécrétion de L.H. qui protège alors la zone X, plutôt que de la suppression d'un hypothétique androgène que sécrèterait l'ovaire à partir d'un certain âge.

En ce qui concerne l'action des hormones thyroïdiennes sur la zone X, il faut souligner que leurs effets involutifs apparaissent au moment où la thyroïde atteint son plein développement vers l'âge de 40 jours ; d'autre part, leur action lente et prolongée est peut-être due à ce que, chez la souris, l'activité thyroïdienne reste très importante chez la femelle âgée (Jean, 1961).

III. — POSITION DE LA ZONE X DANS LA SURRENALE

La zone X doit-elle être considérée comme une zone du cortex surrénal ou de la médullo-surrénale, ou bien comme une zone totalement indépendante et autonome dans la surrénale, ou bien encore comme une zone intermédiaire entre le cortex et la médullaire ? Ces quatre hypothèses ont pour elles certains arguments positifs ou négatifs, qui rendent le problème de la position de la zone X très difficile à résoudre.

1) LA ZONE X EST-ELLE UNE ZONE DU CORTX SURRÉNAL, au même titre que la glomérulée, la fasciculée ou la réticulée ?

La morphologie de la cellule de la zone X est très différente de celle des cellules de la médullo-surrénale et se rapproche beaucoup plus des cellules du cortex. Toutefois, elle n'est pas comparable à celle d'un spongiocyte de la fasciculée ou d'une cellule glomérulaire, ou encore d'une cellule de réticulée. La zone X ne peut être assimilée à une réticulée au point de vue structural, mais elle occupe sa place au contact de la médullaire et de la fasciculée. Les espèces animales qui n'ont pas de zone X ont une zone réticulée et réciproquement quand la réticulée est développée il n'y a pas de zone X. Ces deux zones pourraient cependant appartenir à un même système glandulaire. La réticulée a des rapports étroits avec la fasciculée dont elle prolonge les travées dans la partie interne. Il n'en est pas de même pour la zone X. En général il existe une limite très nette entre la zone X et la fasciculée (limite conjonctive ou limite vasculaire), limite que l'on rencontre à l'état spontané chez le mâle et chez la femelle et qui peut être accentuée d'une manière caractéristique, par exemple par injection de cortisone. Il faut opposer cette délimitation entre la zone X et la fasciculée, à la transition cellulaire complète qui relie la glomérulée à la fasciculée, et la fasciculée à la réticulée. De plus les variations du volume de la zone X sont totalement indépendantes des variations du volume de la fasciculée et de la glomérulée. La greffe de surrénale aboutit à la régénération d'un cortex surrénal secondaire toujours dépourvu de zone X ; si la zone X est une zone qui se forme à partir des spongiocytes les plus internes de la fasciculée, celle-ci devrait régénérer une zone X dans le cas des greffes. De même en l'absence de médullaire, la fasciculée est incapable de régénérer une zone X chez le mâle castré. D'autre part, les régulations physiologiques sont très différentes ; en effet, si l'on considère la stimulation hypophysaire, la fasciculée est sous la dépendance d'A.C.T.H. alors que la zone X est stimulée par L.H. ; enfin A.C.T.H. provoque l'involution de la zone X. Il faudrait donc admettre, si l'on accepte que la zone X est une zone de cortex surrénal, qu'A.C.T.H. n'est pas une corticostimuline au sens propre, mais uniquement un facteur de stimulation de la fasciculée, sans action sur la glomérulée et avant une action inhibitrice indirecte sur la zone X. Une telle conception va vers une physiologie de zonation du cortex surrénal difficilement acceptable, l'hypothèse selon laquelle les trois zones du cortex surrénal auraient des fonctions différentes étant, à notre avis, peu soutenable à l'heure actuelle.

2) LA ZONE X EST-ELLE UNE ZONE DE LA MÉDULLO-SURRÉNALE ?

La III^e partie de ce travail a été consacrée aux rapports morphologiques et physiologiques entre la zone X et la médullaire. Sans aucun doute ils sont très importants. La médullo-surrénale est indispensable au développement de la zone X par une action locale de contact cellulaire. Les preuves expérimentales que nous avons apportées sur ce point confirment un fait morphologique essentiel : il existe une véritable intrication cellulaire entre les lobules de la médullaire et les groupes cellulaires de la zone X qui émet de nombreux prolongements à l'intérieur de la médullo-surrénale. Dans ces conditions doit-on considérer que l'ensemble médullaire-zone X forme un complexe cellulaire et physiologique propre dans la surrénale ? Il est difficile d'adopter une telle position car la cellule de la zone X n'est pas une cellule sympathique ; les origines sont très différentes pour la cellule de la médullaire et pour la cellule de la zone X ; ou alors il faudrait admettre que la médullaire est formée de deux types cellulaires distincts, les cellules adrénérgiques et les cellules de la zone X, cette dualité cellulaire étant propre à certaines espèces animales, celles qui possèdent une zone X. Jusqu'à maintenant la médullaire a été représentée comme un système neuro-endocrinien spécial, dont la position à l'intérieur de la surrénale était inexpliquée ; les relations avec le cortex surrénal dans cette conception, étaient essentiellement des relations indirectes par l'axe adrénaline-A.C.T.H. La zone X, pour la première fois, révèle des relations directes entre la médullaire et le cortex surrénal, si la zone X est considérée comme une zone du cortex surrénal. On peut ajouter que la zone X est une zone juvénile, peut-être en rapport avec la sécrétion de noradrénaline, ce qui expliquerait sa disparition quand la teneur en noradrénaline baisse chez l'adulte.

3) LA ZONE X EST-ELLE UNE ZONE INDÉPENDANTE ET AUTONOME DANS LA SURRÉNALE ?

La zone X est une zone indépendante du cortex surrénal, du moins vis-à-vis de la glomérulée et de la fasciculée. Si on pouvait exclure la médullaire, il serait possible d'admettre que la zone X est une glande endocrine autonome dans la surrénale, dont la stimulation serait due exclusivement à l'hypophyse par l'intermédiaire de L.H. Cette position a été d'ailleurs adoptée au début par les auteurs qui pensaient que la zone X était une zone sexuelle, produisant des androgènes au même titre que la glande interstitielle du testicule ; les travaux de Chester Jones démontrant l'action stimulatrice de L.H. sur la zone X ont renforcé en quelque sorte la théorie androgène de la zone X. Mais nos recherches ont prouvé que bien d'autres facteurs intervenaient. Ainsi, la zone X n'est pas indépendante de la médullo-surrénale. La présence de la médullaire est indispensable au développement de la zone X dans les deux sexes. L'axe L.H.-androgènes testiculaires chez le mâle, et l'axe L.H.-hormones thyroïdiennes chez la femelle, n'expliquent pas toute la régulation de la zone X. Si la zone X est indépendante du cortex, elle ne l'est pas vis-à-vis de la médullaire, et donc ne peut être envisagée comme une zone entièrement autonome au sein de la surrénale.

4) LA ZONE X EST-ELLE UNE ZONE INTERMÉDIAIRE ENTRE LE CORTEX ET LA MÉDULLAIRE ?

Si l'on se base uniquement sur le fait que le développement volumétrique de la zone X est directement lié à celui de la médullaire, alors qu'il n'a aucun rapport avec celui de la fasciculée et de la glomérulée, on est tenté d'admettre que la zone X n'est pas une zone du cortex surrénal, mais une zone directement liée à la médullo-surrénale. Toutefois, certains points de ces relations restent obscurs ; ainsi chez le mâle adulte castré, à partir de quelles cellules régénère la zone X ? Comme la médullaire est indispensable à la réapparition d'une zone X secondaire, on peut supposer que les cellules de la zone X régénèrent à partir des cellules adrénérgiques ou d'un autre type cellulaire de la médul-

laire ; en faveur de cette origine il faut retenir que l'on constate souvent à l'intérieur d'un lobule de médullo-surrénale, des cellules de zone X qui font partie intégrante du lobule cellulaire adrénérquique. Ou bien les cellules de la zone X secondaire régénèrent à partir des cellules les plus internes de la fasciculée sous la stimulation de la médullaire. Nos connaissances ne nous permettent pas de trancher sur l'origine exacte des cellules de la zone X secondaire.

Quoi qu'il en soit il existe des liens anatomiques entre la zone X et la fasciculée. Ainsi les capillaires qui irriguent la fasciculée traversent la zone X avant de se jeter dans les veines surrénales ; la zone X est de cette manière baignée par les sécrétions hormonales de la fasciculée qui peuvent retentir sur les cellules de la zone X ; c'est par ce processus que les androgènes surrénaux et la corticostérone provoquent l'involution de la zone X. Comme d'autre part, la zone X est en relation étroite avec la médullaire, par contact cellulaire et par les capillaires communs, il se trouve que la zone X est informée à la fois des sécrétions hormonales du cortex surrénal et de la médullo-surrénale. On pourrait supposer que la médullaire est alors informée elle-même des sécrétions hormonales de la fasciculée par l'intermédiaire de la zone X. Mais on ne voit pas par quel mécanisme et pour quelle raison, puisque la zone X n'est pas une zone permanente et qu'après son involution la médullaire est directement au contact de la fasciculée. Si au point de vue anatomique la zone X est une zone intermédiaire entre le cortex surrénal et la médullaire, les processus physiologiques de cette liaison intermédiaire ne sont pas clairs.

5) LA ZONE X AGENT DE LA RÉGULATION DIRECTE DU CORTÈX SURRÉNAL PAR LA MÉDULLO-SURRÉNALE.

Malgré les divers arguments envisagés dans les trois dernières hypothèses, il ne semble pas que la zone X puisse être considérée, ni comme un type cellulaire propre de la médullaire, ni comme une glande endocrine indépendante et autonome à l'intérieur de la surrénale, ni comme une zone intermédiaire de contact entre le cortex surrénal et la médullo-surrénale. La zone X est vraisemblablement une zone du cortex surrénal ; à notre avis, elle est un exemple en faveur d'un double mécanisme de régulation du cortex surrénal par la médullaire : le mécanisme indirect connu, par l'intermédiaire des amines médullaires, de l'hypothalamus et d'A.C.T.H., et un mécanisme direct local par contact sur les cellules de la zone X ; dans l'un et l'autre cas la stimulation produite par la médullaire, qu'elle soit locale ou indirecte par l'hypophyse, aboutit à la sécrétion de corticostéroïdes, soit par la fasciculée, soit par la zone X.

Tout se passe comme si la zone X représentait pour la médullaire, un moyen supplémentaire, plus rapide et plus efficace, de faire sécréter les corticostéroïdes. Mais, si nous considérons que la fasciculée et la zone X sécrètent en définitive les mêmes hormones, il existe cependant un antagonisme très net entre les deux zones. Cet antagonisme est multiple : A.C.T.H. stimule la fasciculée et inhibe la zone X ; L.H. stimule la zone X et non la fasciculée ; les androgènes produisent l'involution totale de la zone X et ralentissent seulement l'activité de la fasciculée ; les hormones thyroïdiennes atrophient la zone X et stimulent la fasciculée ; les androgènes et la corticostérone sécrétés par la fasciculée inhibent localement la zone X ; la médullo-surrénale stimule la fasciculée indirectement par l'hypophyse et A.C.T.H., alors qu'elle stimule directement et localement la zone X.

Cet antagonisme se retrouve dans l'activité des deux zones : en effet, quand la zone X est bien développée dans la surrénale, la fasciculée présente une surcharge en corps biréfringents, cholestérol et lipides, ce qui est en faveur d'un état de repos ou de blocage des spongiocytes, alors que la zone X est normalement dépourvue de ces corps, ce qui est en faveur d'une libération de corticostéroïdes dans la circulation à partir de la

zone X ; inversement quand la zone X dégénère chez la femelle elle se charge de lipides alors que la fasciculée, qui redevient active, ne contient plus ces différents composés chimiques. Il existe donc, un véritable balancement d'activité entre la fasciculée et la zone X ; quand la zone X est bien développée c'est elle qui produit la majeure partie des corticostéroïdes la fasciculée étant au repos ; quand la zone X dégénère ou disparaît complètement, c'est la fasciculée qui sécrète les corticostéroïdes. Bien entendu on peut concevoir que les corticostéroïdes produits par le cortex surrénal ne sont pas les mêmes quand ils proviennent de la zone X ou de la fasciculée ; à cet égard il faut remarquer que la fasciculée est une zone de l'adulte alors que la zone X est essentiellement une zone juvénile prépubère, en tout cas chez la souris ; bien que, pour les raisons que nous avons indiquées, la zone X ne doit pas être tenue pour une zone qui sécrète uniquement des androgènes, il se peut qu'elle sécrète des corticostéroïdes différents de ceux de la fasciculée ou du moins un ensemble de corticostéroïdes dans des proportions différentes et ceci en relation avec l'état physiologique particulier de la période de croissance.

En l'état actuel de nos connaissances sur la zone X, nous acceptons cette conception physiologique de cette zone. La zone X donne une preuve de ce que la médullo-surrénale est capable de stimuler le cortex surrénal à la fois par la voie détournée de l'hypophyse et par la voie directe au sein même de la surrénale, comme si la zone X représentait un moyen de secours complémentaire pour la sécrétion des corticostéroïdes ; moyen de secours qui apparaît plus rapide et plus efficace que la voie indirecte hypophysaire, la sécrétion d'A.C.T.H. en réponse à la stimulation adrénalinique n'étant pas constante. Il faut souligner que la zone X existe dans plusieurs espèces animales vivant à l'état sauvage, chez lesquelles la sécrétion des corticostéroïdes est probablement beaucoup plus sollicitée que chez les animaux de laboratoire. Sans vouloir introduire une relation de finalité entre les fonctions des zones internes du cortex surrénal et le mode de vie de l'animal, il semble que la zone interne du cortex atteint son plein développement sous la forme d'une zone X permanente chez certains animaux sauvages, alors que chez les animaux élevés en captivité elle n'est plus que transitoire, comme chez la souris, ou remplacée par une zone réticulée comme chez le rat et les autres rongeurs domestiques.

Si l'on admet que la zone X produit des corticostéroïdes au même titre que la fasciculée et que cette zone représente pour la médullo-surrénale un moyen de secours pour faire sécréter des corticostéroïdes, en suppléance de l'axe classique médullaire-hypophyse, le problème des fonctions de la zone X se trouve résolu ; mais non celui de sa double stimulation, car le développement de la zone X nécessite deux facteurs de stimulation indispensables, le facteur hypophysaire L.H. et la médullo-surrénale, la participation de L.H. dans le système corticostéroïdes-amines médullaires ne pouvant être expliquée.

RÉSUMÉ

L'INTRODUCTION est consacrée à une revue générale des données sur la zone X avant notre expérimentation ; découverte et structure de la zone X chez les Mammifères ; physiologie comparée de la zone X et des zones similaires envisageant l'influence des divers états physiologiques et des hormones sur le développement de ces zones ; fonctions de la zone X et des zones similaires ; problèmes de physiologie surrénalienne posés par la zone X.

Nos recherches, qui ont eu pour but essentiel d'apporter une contribution à la connaissance de la régulation de la zone X chez la souris, sont exposées en trois parties.

PREMIÈRE PARTIE : *Etude des variations physiologiques de la zone X.*

Elle précise l'âge d'apparition de la zone X, la date de son involution dans les deux sexes. Il existe un dimorphisme sexuel pour l'involution de la zone X : dégénérescence conjonctive rapide chez le mâle, dégénérescence vacuolaire lente chez la femelle. Le développement de la zone X présente de très importantes variations raciales, familiales et individuelles dont il faut tenir compte dans l'expérimentation pour le choix des individus.

DEUXIÈME PARTIE : *Etude de l'action des hormones sur la zone X.*

Des expériences nombreuses et détaillées ont résolu l'action exogène, fort discutée jusqu'à maintenant, de certaines hormones sur la zone X. L'action inhibitrice des androgènes est confirmée alors que les œstrogènes et la progestérone n'ont pas d'effet. A.C.T.H. provoque l'involution conjonctive de la zone X par l'intermédiaire des androgènes surrénaliens. Les hormones thyroïdiennes, thyroxine et triiodothyronine, ainsi que T.S.H., reproduisent l'involution lipidique de la zone X par dégénérescence vacuolaire telle qu'elle est rencontrée normalement chez la femelle vierge après la puberté. Les corticostéroïdes exogènes et plus spécialement la cortisone augmentent ce processus de vacuolisation lipidique.

TROISIÈME PARTIE : *Etude des rapports entre la médullo-surrénale et la zone X.*

Pour la première fois, ces recherches découvrent l'existence de rapports physiologiques très étroits entre la zone X et la médullo-surrénale, qui sont mis en évidence par des techniques spéciales : étude comparative des volumes des zones du cortex surrénal et de la médullaire au cours des divers états physiologiques ; dosage des amines médullaires en relation avec le volume de la zone X ; action de l'adrénaline et de la noradrénaline sur la zone X, après injections séparées ou en association avec d'autres hormones ;

effets sur la zone X de la déplétion physiologique en adrénaline et noradrénaline réalisée par un agent pharmacodynamique ; destruction chirurgicale de la médullaire par aspiration ou par greffe de la surrénale.

Ces diverses expérimentations montrent que : le développement de la zone X est inversement proportionnel au développement de la médullaire et à la teneur surrénalienne en amines médullaires. La médullaire n'exerce pas une action indirecte sur la zone X par la circulation générale puisque les amines médullaires exogènes sont sans effets. Son action est directe et locale à l'intérieur de la surrénale : la réserpine qui chasse les amines médullaires produit l'involution de la zone X ; la déconnection vasculo-nerveuse de la surrénale après greffe, aboutit à la dégénérescence de la médullaire et à la régénération d'un cortex secondaire dépourvu de zone X ; l'ablation chirurgicale de la médullaire par aspiration provoque la disparition de la zone X chez la femelle et s'oppose à sa réapparition chez le mâle castré. La médullo-surrénale exerce donc une action stimulante directe et locale sur la zone X par l'intermédiaire des amines médullaires, ou d'une autre hormone médullaire, ou de mécanismes enzymatiques.

SYNTHÈSE SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA ZONE X.

La zone X est régie par des *facteurs de stimulation* identiques dans les deux sexes : un facteur éloigné, la stimuline hypophysaire L.H. et un facteur local, la médullo-surrénale ; ces deux facteurs sont indispensables au développement de la zone X, mais non suffisants. Les *facteurs d'inhibition*, qui l'emportent toujours sur les facteurs de stimulation, diffèrent suivant le sexe : chez le *mâle*, les androgènes testiculaires représentent le facteur essentiel inhibiteur qui provoque l'involution conjonctive de la zone X ; chez la *femelle vierge*, les hormones thyroïdiennes, associées à la corticostérone, sont les facteurs primordiaux d'inhibition et produisent la dégénérescence vacuolaire de la zone X ; au cours de la *gestation*, ce sont les androgènes de la fasciculée, qui sécrétés sous la stimulation d'A.C.T.H. sont responsables de l'involution rapide de la zone X.

Différentes hypothèses sont discutées sur la position physiologique que l'on peut attribuer à la zone X dans la surrénale.

SUMMARY

THE INTRODUCTION consists in a general review of the data concerning the X zone before we experimented upon it. Discovery and structure of the X zone in mammals ; comparative physiology of the X zone and other similar zones considering the influence of the different physiological states and hormones upon the growth of these zones ; functions of the X zone and other similar zones ; problems of adrenal physiology concerning the X zone.

Our investigation, the chief aim of which is to contribute to a knowledge of regulation of the X zone in the mouse, is set forth in three parts.

PART I : *Study of the physiological variations of the X zone.*

This study makes clear the age when the X zone appears and when it develops in either sex. There is a sexual dimorphism concerning the involution of the X zone : quick conjunctive degeneration in the male, slow vacuolar lipidic degeneration in the

female. Racial, familial and individual variations that must be taken into account when the experimenter chooses the animals.

PART II : *Study of the influence of hormones upon the X zone.*

Numerous and detailed experiments have made clear the exogenous action, much controverted to this day, of some particular hormones on the X zone. The inhibiting action of androgens is confirmed whereas oestrogens and progesterone have no effect whatever. A.C.T.H. brings about the conjunctive involution of the X zone through adrenal androgens. Thyroid hormones, thyroxine and triiodothyronine, as well as T.S.H. reproduce the lipidic involution of the X zone caused by vacuolary degeneration, such as normally met with in the virgin female after puberty. Exogenous corticosteroids and more specially cortisone, enlarge this process of lipidic vacuolisation.

PART III : *Study of the relation between the adrenal medulla and the X zone.*

For the first time these investigations discover the existence of very close physiological connections between the X zone and the adrenal medulla, made conspicuous by special techniques : comparative study of the volumes of the zones of the adrenal cortex and of the medulla in the course of the different physiological states. Dosage of medullary amines in relation with the volume of the X zone ; action of adrenaline and noradrenaline upon the X zone after separate injections or associated with other hormones ; effect upon the X zone of the physiological depletion in adrenaline and noradrenaline brought about by some pharmacodynamic agent ; surgical destruction of the medulla by aspiration or grafting of the adrenal gland. These various experiments show that : the development of the X zone is inverse ratio to the development of the medulla and to the adrenal amount of medullary amines. The medulla has no direct action upon the X zone through the general circulation since exogenous medullary amines have no effect.

Its action is a direct and local one within the adrenal gland : reserpine which drives away medullary amines, produces the involution of the X zone ; the post-grafting vasculo-nervous disconnection of the adrenal gland leads to the degeneration of the medulla and the regeneration of a secondary cortex improvided with any X zone. The surgical ablation of the medulla through aspiration, causes the disappearance of the X zone in the female and prevents its reappearance in the castrated male. Therefore the adrenal medulla has a direct and local stimulating action on the X zone through the medium of medullary amines or of some other medullary hormone or of some enzymatical process.

SYNTHESIS CONCERNING THE PHYSIOLOGY OF THE X ZONE.

The X zone is regulated by *stimulating factors* that are the same in both sexes : a remote factor, the L.H. pituitary stimuline, and a local factor : the adrenal medulla ; these two factors are essential to the development of the X zone but they are not sufficient. *Inhibiting factors* that always prevail upon stimulating factors differ with the sex : *in the male*, testicular androgens represent the essential inhibiting factor that causes the connective involution of the X zone ; *in the virgin female*, thyroid hormones associated with corticosterone are the main inhibiting factors and bring about the vacuolary degeneration of the X zone ; *during the period of pregnancy*, the androgens of the fasciculata secreted under the stimulus of A.C.T.H. are responsible for the rapid involution of the X zone.

Different hypotheses are being discussed concerning the physiological position that may be attributed to the X zone in the adrenal gland.

BIBLIOGRAPHIE

La littérature concernant la zone X surrénalienne étant très étendue, nous donnons ici les principales références ; on trouvera la bibliographie complémentaire dans les ouvrages marqués d'un astérisque.

- ALASSIMONE A. — Variations familiales de la glande surrénale chez la souris, *Diplôme Etudes Sup. Clermont-Ferrand*, 1962, 79 p.
- ANGEVINE D.M. — Pathologic anatomy of hypophysis and adrenals in anencephaly, *Arch. Path. (Lab. Med.)*, 1938, t. 26, p. 507.
- AZERAD E., REINBERG A., GHATA J. et LESTRADET H. — Influence de la thyroïde sur la réponse du cortex surrénalien à la corticostimuline dans un cas de panhypopituitarisme, *Ann. Endocrin.*, 1955, t. 16, p. 97.
- BAAR H.S. — Fœtal cortex of the adrenal glands, *Lancet*, 1954, t. 1, p. 670.
- BATTER F.C., FOURMAN P., ALBRIGHT F., FORBES A.P., JEFFRIES W. Mc., GRISWOLD G., DEMPSEY E., BRYANT D. et CARROL E. — The effect of ACTH in panhypopituitarism, *J. Clin. Investig.*, 1950, t. 29, p. 1950.
- BEAUVALLLET M. et DELOST P. — Variations de la teneur surrénalienne en amines médullaires chez la souris en fonction du sexe, de l'âge et de la castration, *C.R. Soc. Biol.*, 1958, t. 152, p. 1056.
- BERN H.A., CAMPBELL R.A. et NANDI S. — Effet d'hormones diverses sur la réponse de la glande surrénale de la souris à l'œstrogène, *Abstracts, XX^e International Congress of Physiology*, 1956, p. 90.
- BERN H.A., NANDI S., CAMPBELL R.A. et PISSOTI. — Effets des hormones et autres agents sur les variations de poids et sur le dépôt de céroïde produit par l'injection d'œstrogène et par l'hypophysectomie sur la surrénale de la souris BAL/C, *Acta. Endocrinologica*, 1958, t. 31, p. 349.
- BOTELLA LLUSIA J. et CANO MONASTERIO A. — Investigaciones sobre la zona sexual suprarrenal III. Acción de la gonadotropina corionica sobre la vesicula seminal del raton castrado, *Trab. Inst. nac. Cienc. med., Madr.*, 1950, t. 13, p. 81.
- BOUCHER D. — Etude comparée des effets des hormones thyroïdiennes et de la thyroïdostimuline sur la croissance et sur la surrénale de la souris, *Diplôme Etudes Sup. Clermont-Ferrand*, 1961, 55 p.
- BOUCHER D., CHIRVAN-NIA P. et DELOST P. — Action des hormones thyroïdiennes et de la thyroïdostimuline sur la surrénale de la souris, *C.R. Soc. Biol.*, 1961, t. 155, p. 2360.
- BRUDIEUX R. — Etude pondérale et histologique de la surrénale du Lapin Sauvage (*Oryctolagus cuniculus*), *Diplôme Etudes Sup. Clermont-Ferrand*, 1963, 108 p.
- BRUDIEUX R. et DELOST P. — Premiers résultats de la détermination fluorimétrique de la teneur en adrénaline et en noradrénaline de la surrénale chez les Rongeurs Sauvages, *J. Physiol. Paris*, 1965, t. 57, p. 229.
- BRUNER J.A. — Distribution of chorionic gonadotropin in mother and fetus at various stages in pregnancy, *J. Clin. Endocrin.*, 1951, t. 11, p. 360.
- BRUNHES J. — Etude de la thyroïde dans diverses races de souris, *Diplôme Etudes Sup. Clermont-Ferrand*, 1961, 23 p.

- BRUNHES J., CARTERET P. et DELOST P. — Variations raciales de l'activité thyroïdienne chez la souris, *C.R. Soc. Biol.*, 1961, t. 155, p. 1519.
- BURRILL M.W. et GREENE R.R. — Androgenic function of the adrenals in the immature male castrate rats, *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 40, p. 327.
- CANGUILHEM B. — Contribution expérimentale à l'étude de l'influence de la surrénale sur la croissance, *Thèse Médecine, Paris*, 1958, A.G.E.M.P. Edit., 82 p.
- CANO MONASTERIO A. — La zona sexual en la corteza suprarrenal. Histofisiologia, *Trab. Inst. Cajal Invest. biol.*, 1946, t. 38, p. 129.
- CARNES W.H. — Androgenic assay of the human fetal adrenal, *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1940, t. 45, p. 502.
- CARTERET P. — Contribution expérimentale à l'étude de l'influence de la surrénale sur la thyroïde. Action de la cortisone, de l'adrénaline et de leur association sur la fonction thyroïdienne de la souris, *Thèse Médecine, Paris*, Encyclopédie Fr. édit. Paris, 1958, 52 p.
- CHAMORRO A. — Absence d'action androgène de l'acétate de désoxycorticostérone sur la zone X et sur la sous-maxillaire de la souris, *C.R. Soc. Biol.*, 1942, t. 136, p. 489.
- CHESTER JONES I. — The action of testosterone on the adrenal cortex of the hypophysectomized, prepuberally castrated male mouse, *Endocrinology*, 1949 a, t. 44, p. 427.
- CHESTER JONES I. — The relationship of the mouse adrenal cortex to the pituitary, *Endocrinology*, 1949 b, t. 45, p. 514.
- CHESTER JONES I. — The disappearance of the X zone of the mouse adrenal cortex during first pregnancy, *Proc. roy. Soc. B.*, 1952, t. 139, p. 398.
- CHESTER JONES I. — The adrenal cortex in reproduction, *Brit. med. Bull.*, 1955, t. 11, p. 156.
- * CHESTER JONES I. — The adrenal cortex, *University Press.*, Cambridge, 1957.
- CHIRVAN-NIA P. — Médullo-surrénale et zone X surrénalienne, *J. Physiol. Paris*, 1961, t. 53, p. 299.
- CHIRVAN-NIA P. et DELOST P. — Amines médullaires et zone X surrénalienne. I. Action sur la zone X de la souris des injections d'adrénaline et de noradrénaline en association avec la testostérone et la corticostimuline, *C.R. Soc. Biol.*, 1960 a, t. 154, p. 2268.
- CHIRVAN-NIA P. et DELOST P. — Amines médullaires et zone X surrénalienne. II. Action de l'adrénaline et de la noradrénaline sur la zone X de la souris femelle vierge et de la souris post-gestante, *C. R. Soc. Biol.*, 1960 b, t. 154, p. 2290.
- CHIRVAN-NIA P. et DELOST P. — Action de la réserpine sur la surrénale de la souris, *C. R. Soc. Biol.*, 1961, t. 155, p. 1516.
- CIER J.F. et KLEPPING J. — Le système nerveux adrénalino et noradrénalino sécréteur et les conditions physiologiques de sa mise en jeu, *Colloque National du C.N.R.S.*, sur l'adrénaline et la noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostasiques, C.N.R.S. édit., 1957.
- COCH B., MIALHE C. et STUTINSKY F. — Dissociation entre excrétion et sécrétion de la corticostérone chez le rat porteur d'une autogreffe surrénalienne, *C. R. Acad. Sciences*, 1962, t. 254, p. 744.
- Colloque du C.N.R.S.* — L'adrénaline et la noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostasiques, C.N.R.S. édit., 1957.
- * COSTA A.C. Da. — Histophysiologie du cortex surrénal, *Ann. Endocrin.*, 1951, t. 12, pp. 361-403.
- * COSTA A.C. Da. — Le cortex surrénal, *Masson édit., Paris*, 1952, 186 p.
- * COURRIER R., BACLESSE M. et MAROIS M. — Rapports de la cortico-surrénale et de la sexualité, *J. Physiol.*, 1953, t. 45, pp. 327-374.
- CRAMER W. et HORNING M.A. — On the relationship between the male gonads and the adrenal gland, *Lancet*, 1937, t. 1, p. 1330.
- DAUGHADAY W. — A comparison of the X zone of the adrenal cortex in two inbred strains of mice, *Cancer Res.*, 1941, t. 1, p. 883.
- DAVIDSON C.S. et MOON H.D. — Effect of adrenocorticotrophic extract on accessory reproductive organs of castrated rats, *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1936, t. 35, p. 281.
- DAVIES S. — The development of the adrenal gland of the cat, *Quart. J. micr. Sci.*, 1937, t. 80, p. 81.
- DEANESLY R. — A study of the adrenal cortex in the mouse and its relation to the gonads, *Proc. roy. Soc. B.*, 1928, t. 103, p. 523.

- DEANESLY R. — Secretion of androgens by the adrenal cortex of the mouse, *Nature*, 1958, t. 182, p. 262.
- DEANESLY R. et PARKES A.S. — Multiple activities of androgenic compounds, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1937, t. 26, p. 393.
- DELOST P. — Structure histologique et étude de l'activité phosphatasique alcaline du canal déférent du campagnol des champs (*Microtus arvalis*). Etat du cortex surrénal, *C. R. Soc. Biol.*, 1951, t. 145, p. 373.
- DELOST P. — Le cortex surrénal du campagnol des champs (*Microtus arvalis*) et ses modifications après castration, *C. R. Soc. Biol.*, 1952 a, t. 146, p. 27.
- DELOST P. — Modifications histochimiques du cortex surrénal du campagnol des champs (*Microtus arvalis*) après castration, *C. R. Soc. Biol.*, 1952 b, t. 146, p. 1080.
- DELOST P. — Sur la fonction sexuelle du cortex surrénal chez le campagnol des champs (*Microtus arvalis*), *J. Physiol. Paris*, 1953 a, t. 45, p. 100.
- DELOST P. — Variations pondérales des glandes surrénales en fonction de l'état sexuel chez le campagnol des champs (*Microtus arvalis*), *C. R. Soc. Biol.*, 1953 b, t. 147, p. 264.
- DELOST P. — Action involutive de la cortisone sur la zone X surrénalienne du campagnol des champs (*Microtus arvalis*), *C. R. Soc. Biol.*, 1954, t. 148, p. 1161.
- DELOST P. — Nouvelles données sur la zone X surrénalienne des rongeurs sauvages, *J. Physiol. Paris*, 1955, t. 47, p. 164.
- * DELOST P. — Les corrélations génito-surréniennes chez le campagnol des champs, *Ann. Sc. Nat. Zool.*, 1956 a, t. 18, pp. 391-567.
- DELOST P. — La fonction sexuelle de la cortico-surrénale, *Récents Progrès en Physiologie*, P.U.F. édit., 1956 b, p. 47.
- DELOST P. — Recherches sur le cortex surrénal et la zone X des musaraignes (*Sorex araneus* et *Crocidura russula*), *C. R. Soc. Biol.*, 1957, t. 151, p. 484.
- DELOST P. et BEAUVALLET M. — Relation entre la teneur surrénalienne en catécholamines et le volume médullaire chez la souris, *J. Physiol. Paris*, 1959, t. 51, p. 442.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. — Données expérimentales sur la zone X surrénalienne. Action de la cortisone et de la testostérone, *C. R. Soc. Biol.*, 1956, t. 150, p. 1330.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. — Dégénérescence graisseuse au niveau de la zone X surrénalienne chez la souris traitée par la cortisone, *C. R. Soc. Biol.*, 1957 a, t. 151, p. 1320.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. — Action de l'adrénaline et de l'association adrénaline-cortisone sur la surrénale au cours du développement post-natal chez la souris, *C. R. Soc. Biol.*, 1957 b, t. 151, p. 1817.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. — Modifications histochimiques des lipides au niveau des zones du cortex surrénal de la souris traitée par l'adrénaline et la cortisone, *J. Physiol. Paris*, 1958 a, t. 50, p. 246.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. — Mensurations et données pondérales dans diverses races de souris, *Bull. Soc. Zool. France*, 1958 b, t. 83, p. 120.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. — Différences raciales dans l'involution de la zone X surrénalienne chez la souris adulte vierge, *C. R. Soc. Biol.*, 1958 c, t. 152, p. 453.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. — Sur la régulation adrénalinique de la fonction corticotrope de l'hypophyse. Action de l'adrénaline et de la noradrénaline, de la corticostimuline et de leurs associations sur la surrénale de la jeune souris, *C. R. Soc. Biol.*, 1959 a, t. 153, p. 730.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. — Sur les mécanismes régulateurs de la zone X surrénalienne de la souris. Rôle de la corticostimuline, *C. R. Soc. Biol.*, 1959 b, t. 153, p. 941.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. — Relations entre le développement de la zone X, la teneur surrénalienne en catécholamines et le volume de la médullaire et du cortex surrénal chez la souris, *C. R. Soc. Biol.*, 1959 c, t. 153, p. 1113.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. — Corticostimuline et zone X surrénalienne, *J. Physiol. Paris*, 1960, t. 52, p. 67.
- DELOST P. et DELOST H. — Existence d'une zone X surrénalienne chez le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*), *C. R. Soc. Biol.*, 1954, t. 148, p. 1788.
- DELOST P. et DELOST H. — Modifications pondérales et histologiques des glandes surrénales du campagnol agreste (*Microtus agrestis*) en fonction de l'état sexuel, *C. R. Soc. Biol.*, 1955, t. 149, p. 910.
- DELOST P., DELOST H. et VINCENT A.-M. — Etude pondérale, morphologique et histochimique de la surrénale chez la souris âgée multipare, *C. R. Soc. Biol.*, 1958, t. 152, p. 1059.

- DELOST P. et GUERIN M. — Variations pondérales saisonnières des glandes surrénales de l'Ecureuil (*Sciurus vulgaris*) dans le Tarn, *C. R. Soc. Biol.*, 1962, t. 156, p. 1305.
- DELOST P. et TERROINE T. — Les troubles endocriniens de la carence en biotine, *Arch. Sci. Physiol.*, 1956, t. 10, p. 17.
- DELOST P. et TERROINE T. — Les troubles endocriniens de la carence en thiamine, *Arch. Sci. Physiol.*, 1959, t. 13, p. 115.
- DELOST P. et TERROINE T. — Les troubles endocriniens dans la carence en pyridoxine, *Arch. Sci. Physiol.*, 1963, t. 17, p. 107.
- DELOST P. et VINCENT A.-M. — Structure du cortex surrénal du campagnol souterrain (*Pitymys subterraneus*). Présence d'une zone X, *J. Physiol. Paris*, 1955, t. 47, p. 167.
- ELFTMAN H. — Reponse of the alkaline phosphatase of the adrenal cortex of the mouse to androgen, *Endocrinology*, 1947, t. 41, p. 85.
- EULER U.S. von. — *Noradrénaline*, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, U.S.A., 1955.
- FOSTER M.A. — The reproductive cycle in the female Ground-squirrel, (*Citellus tridecemlineatus*), *Anat. Rec.*, 1934, t. 54, p. 487.
- GERSH I. et GROLLMAN A. — The relation of the adrenal cortex to the male reproductive system, *Am. J. Physiol.*, 1939, t. 126, p. 368.
- GIROD C. — Variations pondérales et morphologiques de la surrénale du lapin en fonction de l'âge et du sexe, *C. R. Soc. Biol.*, 1960, t. 154, p. 1546.
- GORBMAN A. et BERN H.A. — A textbook of comparative endocrinology, J. Wiley et Sons, Inc., New York, 1962, 468 p.
- GREEP R.O. et CHESTER JONES I. — Steroid control of pituitary function, *Recent Progr. Hormone Res.*, 1950, t. 5, p. 147.
- GROLLMAN A. — The adrenals, Baillière, Tindall and Cox. édit., London, 1936.
- GRUNEBERG H. — The genetics of the mouse, *Martinees Nijhoff édit.*, The Hague, Netherlands, 1952, 650 p.
- GUERIN M. — La surrénale de l'Ecureuil (*Sciurus vulgaris*). Etude des modifications saisonnières pondérales, histologiques et histochimiques, *Diplôme Etudes Sup. Clermont-Ferrand*, 1962, 46 p.
- HARRISON R.G. et HOEY M.J. — The adrenal circulation, *Blackwell Scientific Publications*, Oxford, 1960, 77 p.
- HOLMES W.N. — Histological variations in the adrenal cortex of the golden hamster, with special reference to the X zone, *Anat. Rec.*, 1955, t. 122, p. 271.
- HOPSON V.K. — Effet of experimental alteration of the thyroid function on the adrenal medulla of the mouse, *Acta Endocrinologica*, 1960, t. 48, suppl.
- HOWARD E. — A transitory zone in the adrenal cortex which shows age and sex relationships, *Amer. J. Anat.*, 1927, t. 40, p. 251.
- HOWARD E. — The X zone of the suprarenal cortex in relation to gonadal maturation in monkeys and mice, and to épiphysial unions in monkeys, *Anat. Rec.*, 1930, t. 46, p. 93.
- HOWARD E. — The representation of the adrenal X zone in rats, in light of observations on X zone variability in mice, *Am. J. Anat.*, 1938, t. 62, p. 351.
- HOWARD E. — Effects of castration on the seminal vesicles as influenced by age considered in relation to the degree of development of the adrenal X zone, *Am. J. Anat.*, 1939, t. 65, p. 105.
- HOWARD E. — The effect of desoxycorticosterone, testosterone and progesterone on the adrenal X zone, *Amer. J. Physiol.*, 1940, t. 129, p. 385.
- HOWARD E. — The effect of adrenalectomy on the accessory reproductive glands of mice castrated for short periods, *Endocrinology*, 1946, t. 38, p. 156.
- HOWARD E. et GENGRADOM S. — The effects of ovariectomy and administration of progesterone on the adrenal X zone and the uterus, *Endocrinology*, 1940, t. 26, p. 1048.
- IDZKOWSKY H.J. et STARKEY W.F. — Effect of ovarian transplants on adrenal X zone of castrated male mice, *Endocrinology*, 1942, t. 31, p. 493.
- JEAN C. — Variations du fonctionnement thyroïdien en fonction de la gestation et de la sénescence chez la souris, *Diplôme Etudes Sup. Clermont-Fd*, 1961, 38 p.
- JOST A. et GELOSIO J.-P. — Recherches de l'activité androgène de la surrénale par la greffe sur la vésicule séminale de rats castrés, *C. R. Soc. Biol.*, 1954, t. 148, p. 474.
- KAYSER C. et ARON M. — Cycle d'activité saisonnière des glandes endocrines chez un hibernant, le Hamster (*Cricetus frumentarius*), *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 129, p. 225.

- KEENE M.F.L. et HEWER E.E. — Observations on the development of the human suprarenal gland, *J. Anat., Lond.*, 1927, t. 61, p. 332.
- KITCHELL R.L. et WELLS L.J. — Functioning of the hypophysis and adrenals in foetal rats : effects of hypophysectomy, adrenalectomy, castration, injected A.C.T.H. and implanted sex hormones, *Anat. Rec.*, 1952, t. 112, p. 561.
- KRUSKEMPER H.L. — Modification de la teneur en acide ascorbique et en cholestérol de la surrénale de rats normaux ou hypophysectomisés après traitement par la cortisone, la thyroxine et la triiodothyronine, *Z. Ges. Exper. Med., Dtsch.*, 1958 a, t. 3, p. 221.
- KRUSKEMPER H.L. — Modification des poids relatifs des surrénales des rats normaux ou traités par les corticoïdes sous l'influence de la thyroxine et de la triiodothyronine, *Acta Endocrinol. Danem.*, 1958 b, t. 28, p. 373.
- KRUSKEMPER H.L. — Action des hormones thyroïdiennes et de la thyroestimuline sur la surrénale du rat hypophysectomisé, *Acta Endocrinol. Danem.*, 1961, t. 36, p. 327.
- LACASSAGNE A. et RAYNAUD A. — A propos de l'action de l'œstrine sur la surrénale ; les symplasmes phagocytaires chez la souris, *C. R. Soc. Biol.*, 1937 a, t. 124, p. 1183.
- LACASSAGNE A. et RAYNAUD A. — Action de l'œstrine sur la zone X et sur le cortex de la surrénale chez la souris, *C. R. Soc. Biol.*, 1937 b, t. 124, p. 1186.
- LANMAN J.T. — The fetal zone of the adrenal gland. Its developmental course, comparative anatomy, and possible physiologic functions, *Medicine, Baltimore*, 1953, t. 32, p. 389.
- LA VELLE F.W. — A study of hormonal factors in the early sex development of the golden Hamster, *Carnegie Institution of Washington*, Publication 592, Contributions to Embryology, 1951, t. 34, p. 21.
- LEATHAM J.H. — Influence of testosterone propionate on the adrenals and testes of hypophysectomized rats, *Anat. Rec.*, 1944, t. 89, p. 155.
- LEBLOND C.P. et GARDNER W.U. — Distribution of vitamin C in the adrenal gland of the mouse with reference to the nature of the X zone, *Anat. Record*, 1938, t. 72, p. 119.
- LEONARD S.L. — Effect of some androgenic stéroïds on the adrenal cortex of hypophysectomized rats, *Endocrinology*, 1944, t. 35, p. 83.
- LOBBAN M.C. — Structural variations in the adrenal cortex of the adult cat, *J. Physiol.*, 1952, t. 118, p. 565.
- MALMEJAC J. — Conceptions actuelles sur l'activité médullo-surrénale, *Colloque d'Endocrinologie*, Doin et Masson édit., Paris, 1959, p. 295.
- MARTIN S.J. — Effect of certain endocrine secretions on the X zone of the adrenal cortex of the mouse, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1930, t. 28, p. 41.
- MASUI K. et TAMURA Y. — The effect of gonadectomy on the structure of the suprarenal gland of mice, with reference to the functional relation between this gland and the sex gland of the female, *J. Coll. imp. Univ. Tokio*, 1926, t. 7, p. 353.
- MAZER M. et MAZER Ch. — Effects of testosterone propionate on the ovariectomized mature rat, *Endocrinol.*, 1940, t. 26, p. 662.
- Mc PHAIL M.K. — The androgenic activity of the adrenal gland with special reference to the X zone, *Rev. Can. Biol.*, 1944, t. 3, p. 312.
- Mc PHAIL M.K. et READ H.C. — The mouse adrenal. II. The action of certain hormonal substances on the adrenal gland of the mouse with particular reference to their action on the X zone, *Anat. Rec.*, 1942, t. 84, p. 75.
- MELBY J.C. — Regulatory effect of thyroid hormone on cortisol metabolism, *J. Lab. Clin. Med. U.S.A.*, 1959, t. 54, p. 924.
- MERCIER-PAROT L. et TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Action des extraits surrénaliens, des œstrogènes et de la thyroestimuline sur l'appareil thyrosurrénalien du rat, *C. R. Soc. Biol.*, 1951, t. 145, p. 836.
- MEYER R. — Nebennieren bei Anencephalen, *Virchows Arch.*, 1912, t. 210, p. 138.
- MITSUKURI P.B. — On the development of the suprarenal bodies in Mammalia, *Quarterly Journal of Microscopical Sciences*, 1882, t. 22, p. 17.
- MOORE C.R. — Adrenal cortical secretions in relation to the reproductive system of rats, *J. Clin. Endocrin. and Metabolism*, 1953, t. 13, p. 330.
- * PARKES A.S. — The adrenal gonadal relationship, *Physiol. Reviews*, 1945, t. 25, p. 203-254.
- PICARD D. et VITRY G. — Histophysiologie de la médullo-surrénale, *Colloque d'Endocrinologie*, Doin et Masson édit., Paris, 1959, p. 231.
- POLL H. — Sexualhormon an Nebenniere, *Deutsche med. Wschr.*, 1933, t. 59, p. 567.

- PRICE D. — Normal development of the prostate and the seminal vesicles of the rat with a study of experimental post-natal modifications, *Amer. J. Anat.*, 1936, t. 60, p. 79.
- PRICE D. — Normal development and regression of the prostate gland of the female rat, *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1939, t. 41, p. 580.
- PRULHIÈRE N. — Etude comparée des effets de la réserpine et de l'inanition sur l'activité thyroïdienne de la souris, *Diplôme Etudes Supérieures Clermont-Ferrand*, 1961, 53 p.
- RAYNAUD J. — Action de la thyroxine sur les capsules surrénales de la souris, *C. R. Acad. Sciences*, 1957, t. 244, p. 3169.
- RAYNAUD J. — Etude chez la souris, des relations entre la thyroïde et les capsules surrénales, *Annales d'Endocrinologie*, 1958 a, t. 19, p. 1174.
- RAYNAUD J. — Augmentation des 17 OH plasmatiques chez les souris traitées par la thyroxine, *C. R. Acad. Sciences*, 1958 b, t. 246, p. 2173.
- RAYNAUD J. — Contrôle hormonal de la glande sous-maxillaire de la souris, *Bull. Biol. France Belgique*, 1960, t. 94, p. 399.
- ROAF R. — A study of the adrenal cortex of the rabbit, *J. Anat., Lond.*, 1935, t. 70, p. 126.
- ROTTER W. — Das Wachstum der fötalen und kindlichen Nebennierenrinde, *Z. Zellforsch.*, 1949 a, t. 34, p. 547.
- ROTTER W. — Die Entwicklung der fötalen und kindlichen Nebennierenrinde, *Virchows Arch.*, 1949 b, t. 316, p. 590.
- SAKIZ E. — Action de la cortisone sur la zone X surrénalienne de la souris, *C.R. Soc. Biol.*, 1953, t. 147, p. 1222.
- SAKIZ E. — Nouvelles remarques à propos de l'action de la cortisone sur le cortex surrénal de la souris, *C. R. Soc. Biol.*, 1955 a, t. 149, p. 513.
- SAKIZ E. — La gonadotrophine chorale ne provoque pas de sécrétion œstrogène surrénalienne chez la souris femelle castrée, *C. R. Soc. Biol.*, 1955 b, t. 149, p. 1744.
- SAKIZ E. — Action comparative de la cortisone et de l'hydrocortisone sur la corticosurrénale, *C. R. Soc. Biol.*, 1958 a, t. 151, p. 1857.
- SAKIZ E. — La zone X de la corticosurrénale chez les souris de souches pures, *C. R. Soc. Biol.*, 1958 b, t. 246, p. 1461.
- SAKIZ E. — Action sur la zone X surrénalienne de la souris de la corticostimuline ou d'une agression, *C. R. Soc. Biol.*, 1959, t. 153, p. 405.
- SAKIZ E. — Etude fonctionnelle du dimorphisme sexuel surrénalien chez la souris, *C. R. Soc. Biol.*, 1960, t. 154, p. 1159.
- SCHILLER J., TYAN E.A. et ALEXANDRE C. — Courbe d'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes dans un cas d'insuffisance hypophysaire, *Ann. Endocr.*, 1952, t. 14, p. 425.
- SIUDA S. — Morphology of the adrenal cortex of *Sorex araneus* during the life cycle, *Acta Theriologica*, 1964, t. 8, p. 115.
- SOULAIRAC A. — Le rôle de l'adrénaline dans la régulation des activités du système nerveux central, *Colloque d'Endocrinologie*, Doin et Masson édit., Paris, 1959, p. 381.
- STARKEY W.F. et SCHMIDT E.C.H. — The effects of testosterone propionate on the X zone of the mouse adrenal, *Endocrinology*, 1938, t. 23, p. 339.
- SUMMERS V.K. et SHEEHAN H.L. — Cortisone and A.C.T.H. in hypopituitarism, *Brit. Med. J.*, 1951, p. 564.
- TÄHKÄ H. — On the weight and structure of the adrenal gland and the factors affecting them, in children of 0-2 years, *Acta paediatr. Stockh.*, 1951, suppl. 81, p. 1.
- TAMURA Y. — Structural changes in the suprarenal gland of the mouse during pregnancy, *J. exp. Biol.*, 1926, t. 4, p. 81.
- TUCHMANN-DUPLESSIS H. — *Hormones hypophysaires*, Masson et Cie édit., Paris, 1956, 319 p.
- VERNE J. et HEBERT S. — Etude histochimique des phosphatases alcalines et des estérases dans le cortex des surrénales en régénération après leur énucléation chez le rat, *C. R. Soc. Biol.*, 1955, t. 149, p. 485.
- VICARI E.M. — Cortical lipids of the adrenal gland of the mouse strains with different tumor incidences, *Anat. Rec.*, 1943, t. 85, p. 342.
- VICARI E.M. et LITTLE C.C. — Lipid-steroid fractions of mouse adrenal lipids, *Proc. Soc. exp. Biol., N.-Y.*, 1945, t. 58, p. 59.
- VISSCHER M. de et BECKERS G. — La glande thyroïde et l'équilibre endocrinien, *J. Physiologie, Paris*, 1957, t. 49, p. 439.

- VOGT M. — Medullary cortical relationships in the adrenal, *Ciba Found. Coll. End.*, 1955, t. 8, p. 241.
- WARING H. — The development of the adrenal gland of the mouse, *Quart. J. Micr. Sci.*, 1935, t. 78, p. 329.
- WARING H. — Effect of hormones on degeneration of the X zone in the mouse adrenal, *J. Endocrin.*, 1942, t. 3, p. 123.
- WESTBERG J.A., BERN H.A. et BARNAWELL E.B. — Strain differences in the response of the mouse adrenal to oestrogen, *Acta Endocrinologica*, 1957, t. 25, p. 70.
- WHITEHEAD R. — The involution of the transitory cortex of the mouse suprarenal, *J. Anat., Lond.*, 1933, t. 67, p. 387.
- WHITEHEAD R. — Variations in the cortical lipoid of the rabbit suprarenal with sex and age, *Journal of Anatomy*, 1935-36, t. 70, p. 380.
- ZALESKY M. — A study of the seasonal changes in the adrenal gland of the thirteen lined Ground-squirrel (*Citellus tridecemlineatus*) with particular reference to its sexual cycle, *Anat. Rec.*, 1934, t. 60, p. 291.
- ZIZINE L., SIMPSON M.E. et EVANS H.M. — Direct action of the male sex hormone on the adrenal cortex, *Endocrinology*, 1950, t. 47, p. 97.
-

PLANCHES

PLANCHE 1

APPARITION DE LA ZONE X CHEZ LA SOURIS IMPUBERE

- 1 — Jeune femelle âgée de 15 jours - Zone X bien individualisée. ($\times$ 320)
- 2 — Jeune mâle âgé de 10 jours - Pas de zone X. ($\times$ 320)
- 3 — Jeune mâle de 8 jours - Apparition des premiers îlots de zone X. ($\times$ 427)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)

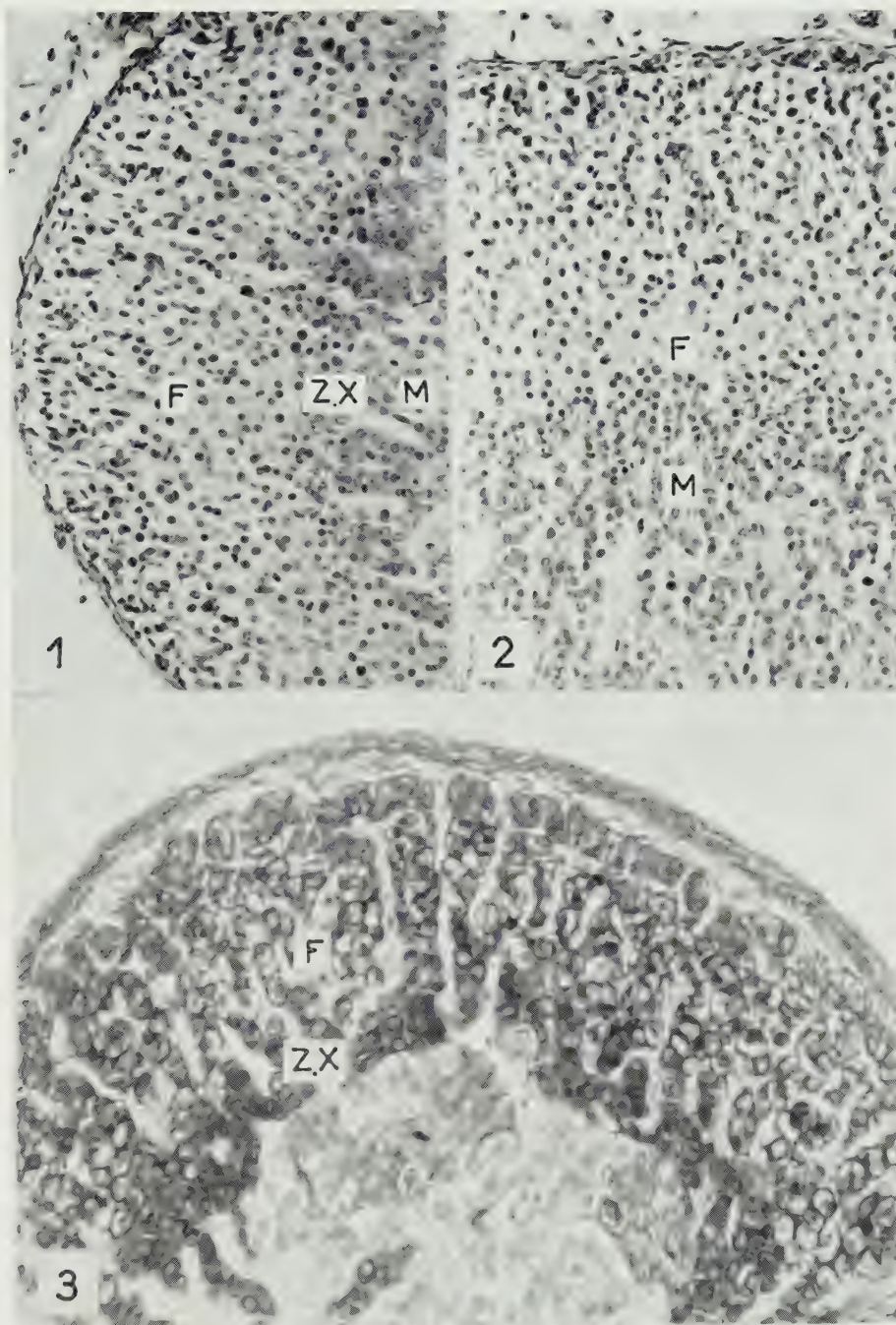


PLANCHE 2

VARIATIONS RACIALES DANS L'INVOLUTION DE LA ZONE X

- 1 — Souris femelle adulte vierge de souche R III, âgée de 179 jours. Disparition complète de la zone X. ($\times 125$)
- 2 — Souris femelle adulte vierge de souche Af/A, âgée de 178 jours. Involution très avancée de la zone X représentée par du tissu conjonctif. ($\times 125$)
- 3 — Souris femelle adulte vierge de souche C 57 L, âgée de 178 jours. Zone X large dépourvue de vacuoles lipidiques. ($\times 125$)
- 4 — Souris femelle adulte vierge de souche LAB, âgée de 173 jours. Zone X encore bien développée dépourvue de vacuoles lipidiques. ($\times 125$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)

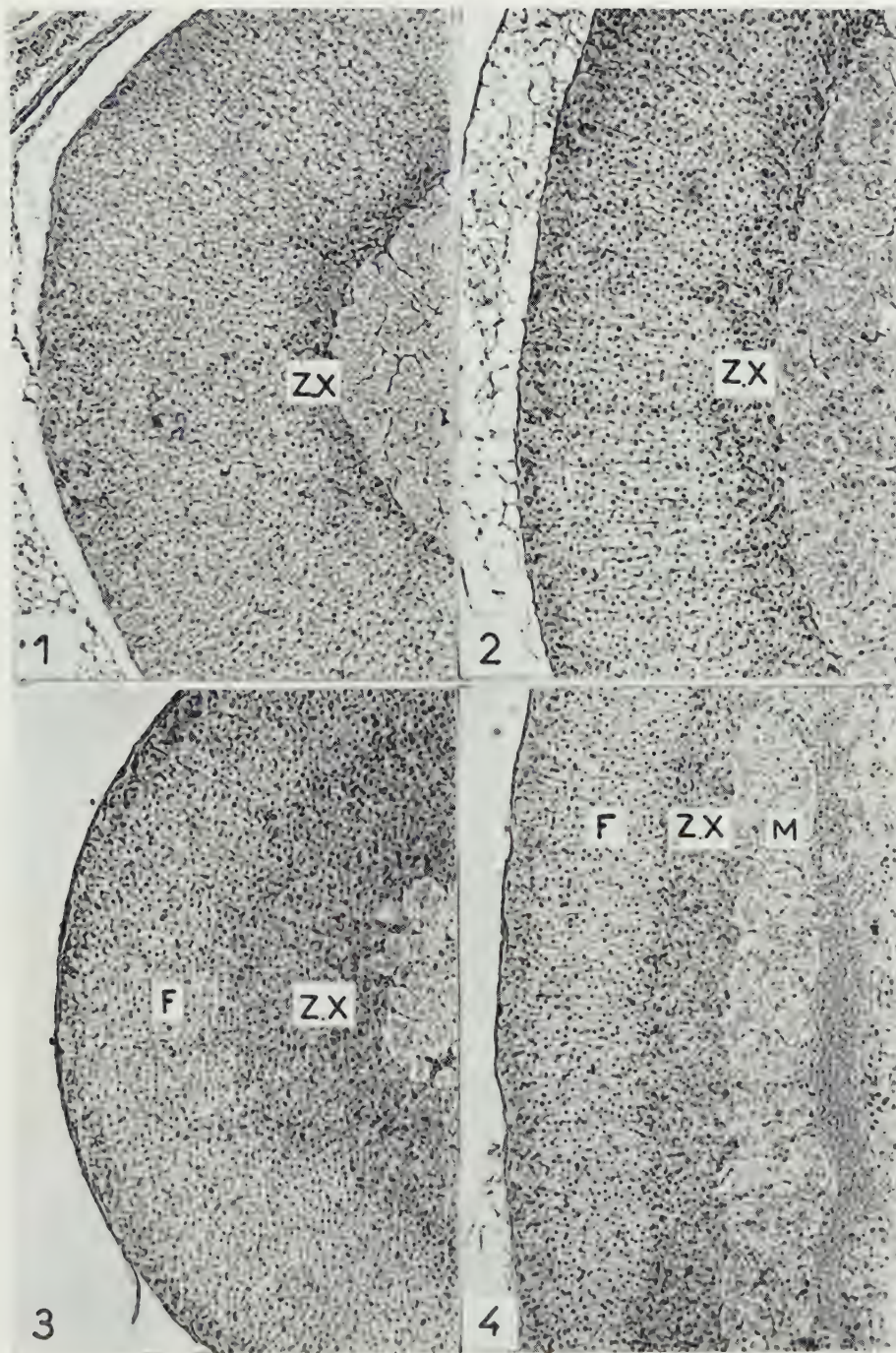


PLANCHE 3

VARIATIONS RACIALES ET INDIVIDUELLES
DANS L'INVOLUTION DE LA ZONE X

- 1 — Souris femelle adulte vierge de souche C3H, âgée de 180 jours. Zone X large avec quelques vacuoles lipidiques rares et petites. ($\times 167$)
- 2 — Autre souris femelle adulte vierge de souche C3H, âgée de 178 jours. Zone X large avec d'assez nombreuses vacuoles lipidiques. ($\times 167$)
- 3 — Autre souris femelle adulte vierge de souche C3H, âgée de 176 jours. Très large zone X envahie par de nombreuses vacuoles lipidiques. ($\times 167$)
- 4 — Souris femelle adulte vierge de souche Swiss, âgée de 172 jours. Très large zone X dépourvue de vacuoles lipidiques. ($\times 167$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X)

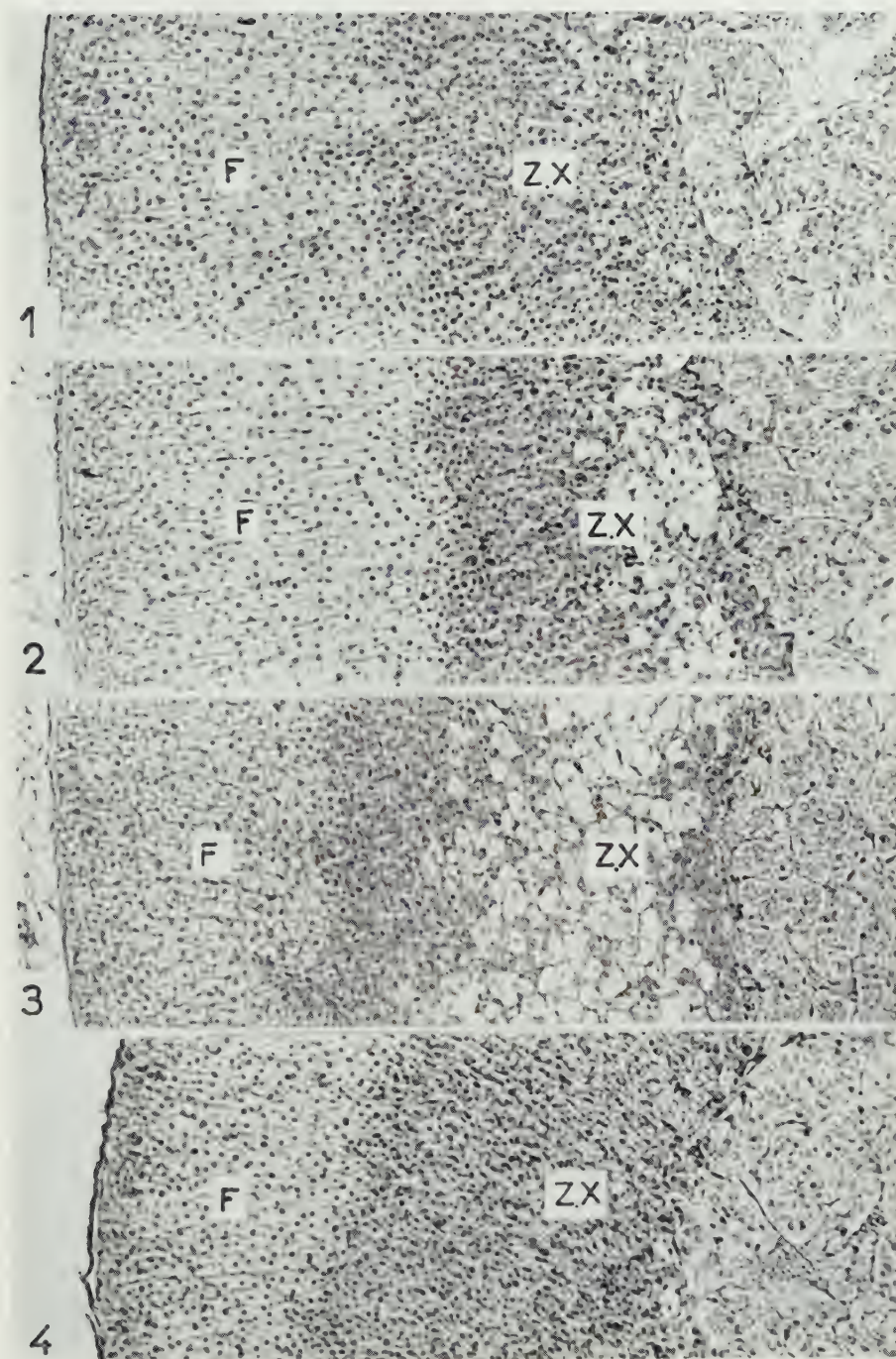


PLANCHE 4

ACTION DES ANDROGENES SUR LA ZONE X

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 43 jours - *Témoin* - Très belle zone X. ($\times 125$)
- 2 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 43 jours, ayant reçu pendant 8 jours consécutifs avant le sacrifice, 0,5 mg de *propionate de testostérone* par jour. Atrophie complète de la zone X. ($\times 125$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche RAP, âgée de 44 jours, ayant reçu 8 jours avant le sacrifice, 25 mg de *methyl-androstanolone*. Atrophie complète de la zone X. ($\times 125$)
- 4 — La même que la précédente (3) à un plus fort grossissement pour montrer le tissu conjonctif sur l'emplacement de la zone X atrophiée. ($\times 320$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)

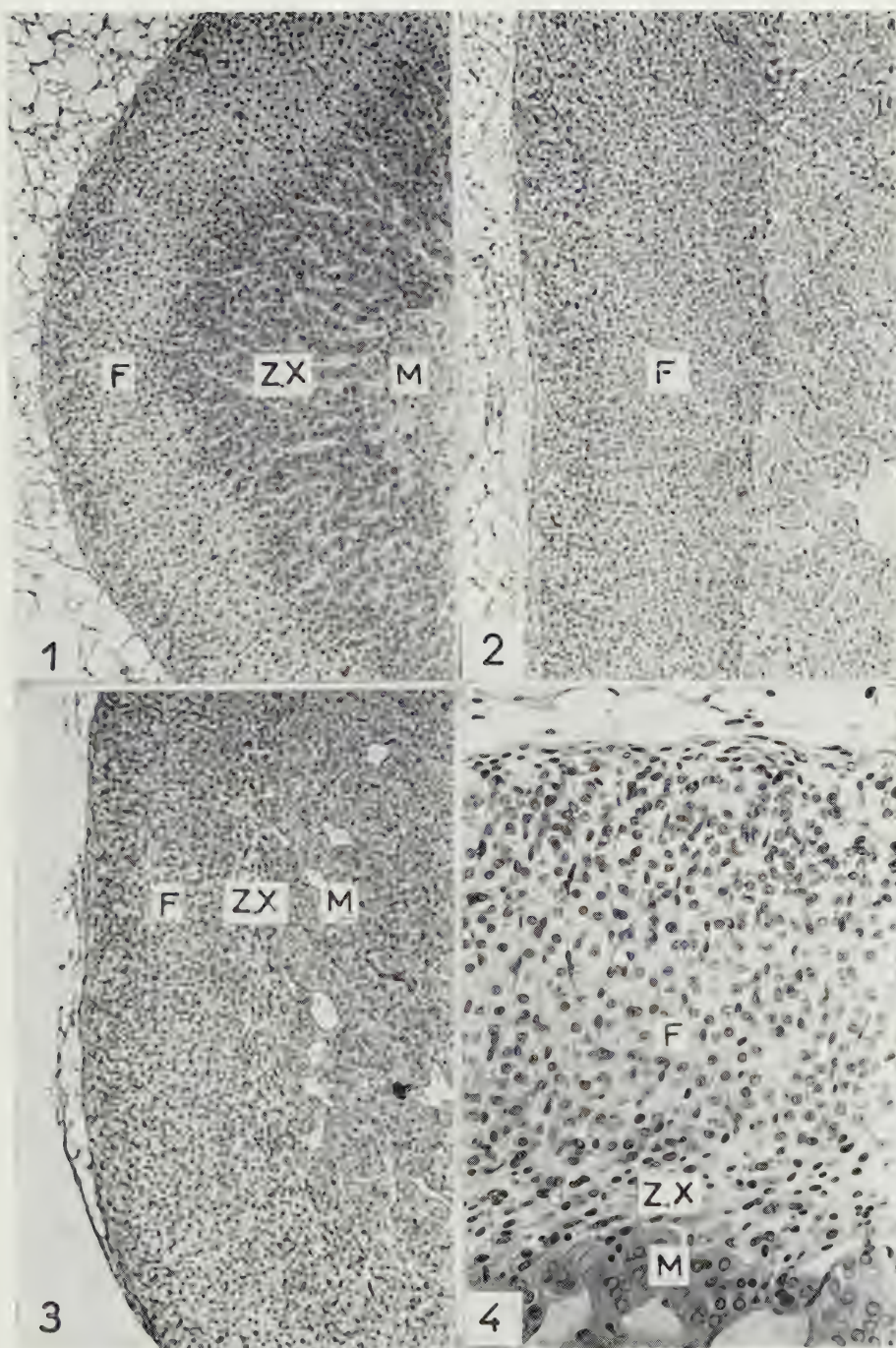


PLANCHE 5

ACTION DE LA CORTICOSTIMULINE SUR LA ZONE X

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 44 jours - *Témoin* - Très belle zone X. ($\times 167$)
- 2 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 44 jours, ayant reçu pendant 10 jours consécutifs avant le sacrifice, 8 U.I. d'*A.C.T.H.* par jour (dose totale 80 U.I.). Régression de la zone X qui n'occupe plus qu'un tiers du cortex ; cellules normales, pas de vacuolisation lipidique. ($\times 167$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 43 jours, ayant reçu pendant 17 jours consécutifs avant le sacrifice, 16 U.I. d'*A.C.T.H.* par jour (dose totale 272 U.I.). Profonde involu- tion de la zone X qui n'est plus représentée que par quelques groupes cellulaires intacts au contact et à l'intérieur de la médullaire ; pas de vacuolisation lipidique. ($\times 167$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)

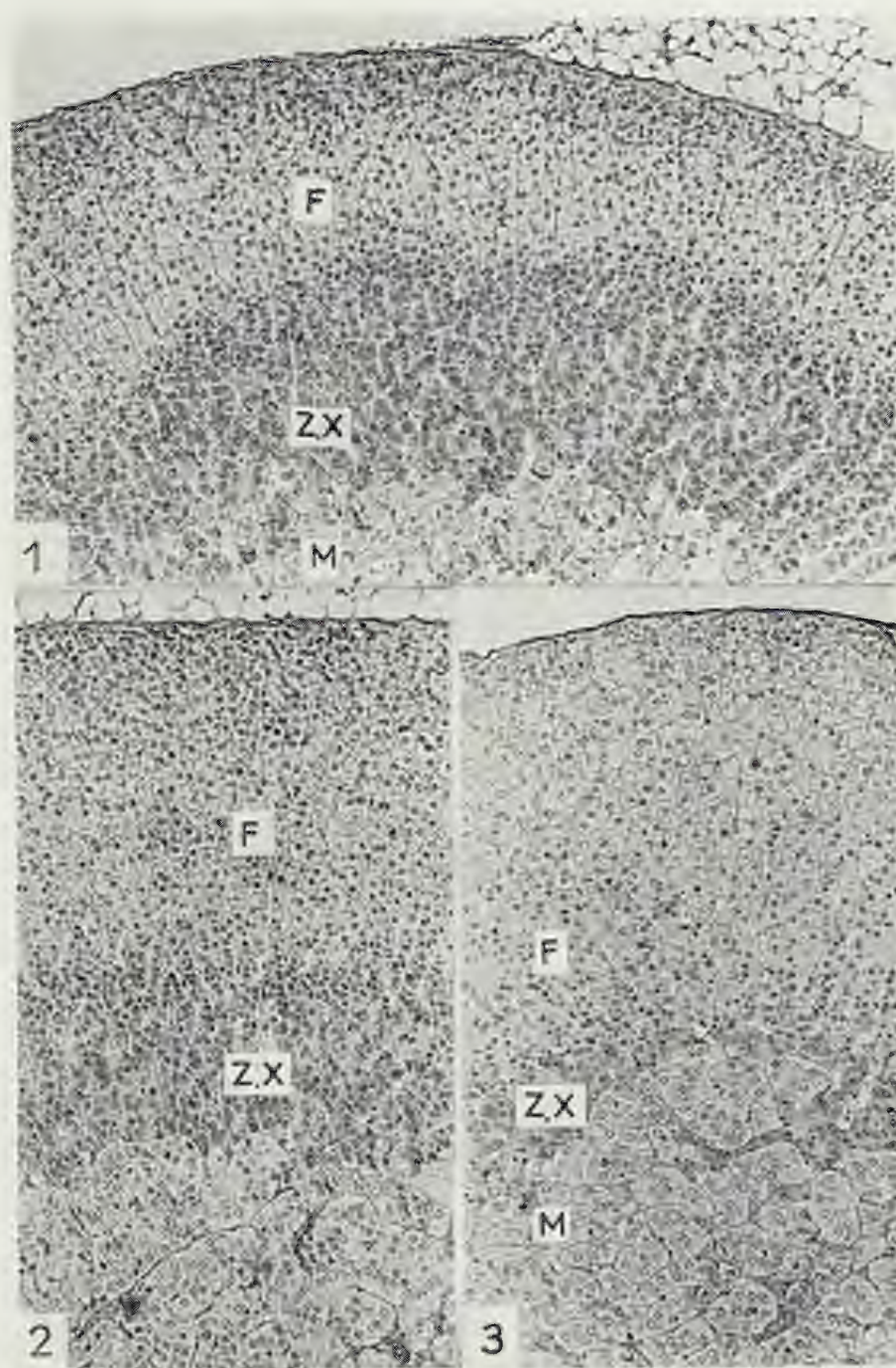


PLANCHE 6

ACTION DE LA CORTISONE SUR LA ZONE X

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 180 jours - *Témoin* - Dégénérescence lipidique spontanée de la zone X. Noter le liseré conjonctif qui sépare la zone X de la fasciculée. ($\times 67$)
- 2 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 43 jours, ayant reçu pendant 7 jours consécutifs avant le sacrifice, un mg de *cortisone* pour 20 g de poids corporel et par jour (dose totale 6 mg). Fasciculée normale. Zone X occupant la moitié du cortex surrénal avec un début de vacuolisation lipidique. ($\times 125$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 45 jours, ayant reçu pendant 19 jours avant le sacrifice, un mg et 1,5 mg de *cortisone* pour 20 g de poids corporel tous les 2 ou 3 jours. Atrophie de la fasciculée. Zone X large occupant les 2/3 du cortex surrénal, envahie par le processus de vacuolisation lipidique. Noter le liseré conjonctif qui sépare la zone X de la fasciculée. ($\times 125$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)

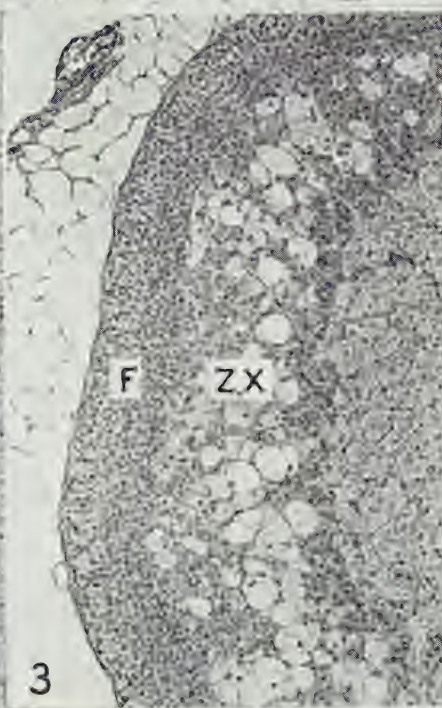
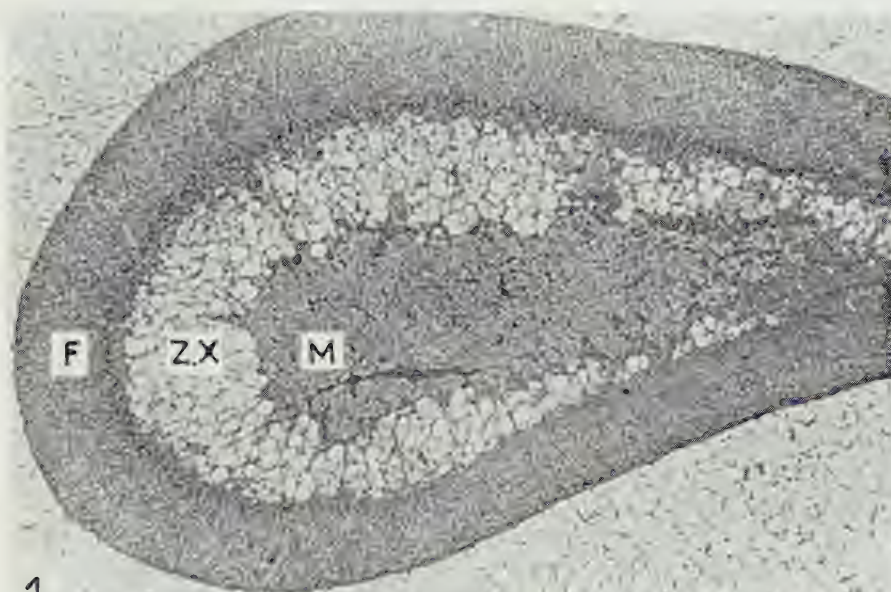


PLANCHE 7

ACTION DE LA CORTISONE
ET DE L'HYDROCORTISONE SUR LA ZONE X

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 62 jours, ayant reçu pendant 30 jours avant le sacrifice, un mg de *cortisone* pour 20 g de poids corporel chaque deux jours (dose totale : 18 mg). Atrophie de la fasciculée. Très large zone X qui occupe les 3/4 du cortex surrénal et dont un certain nombre de cellules sont touchées par le processus de vacuolisation lipidique. Liseré net entre la fasciculée et la zone X. ($\times 427$)
- 2 — Autre souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 62 jours, ayant reçu pendant 30 jours avant le sacrifice, un mg de *cortisone* pour 20 g de poids corporel chaque deux jours (dose totale : 10 mg). Involution de la fasciculée. Dégénérescence lipidique totale de la zone X. Zone conjonctive de contact très nette entre la fasciculée et la zone X. ($\times 427$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 62 jours, ayant reçu pendant 30 jours avant le sacrifice, un mg d'*hydrocortisone* pour 20 g de poids corporel chaque deux jours (dose totale : 15 mg). Atrophie complète de la zone X. ($\times 125$)
- 4 — La même que la précédente (3) à un plus fort grossissement pour montrer la zone conjonctive résiduelle sur l'emplacement de la zone X. ($\times 320$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)

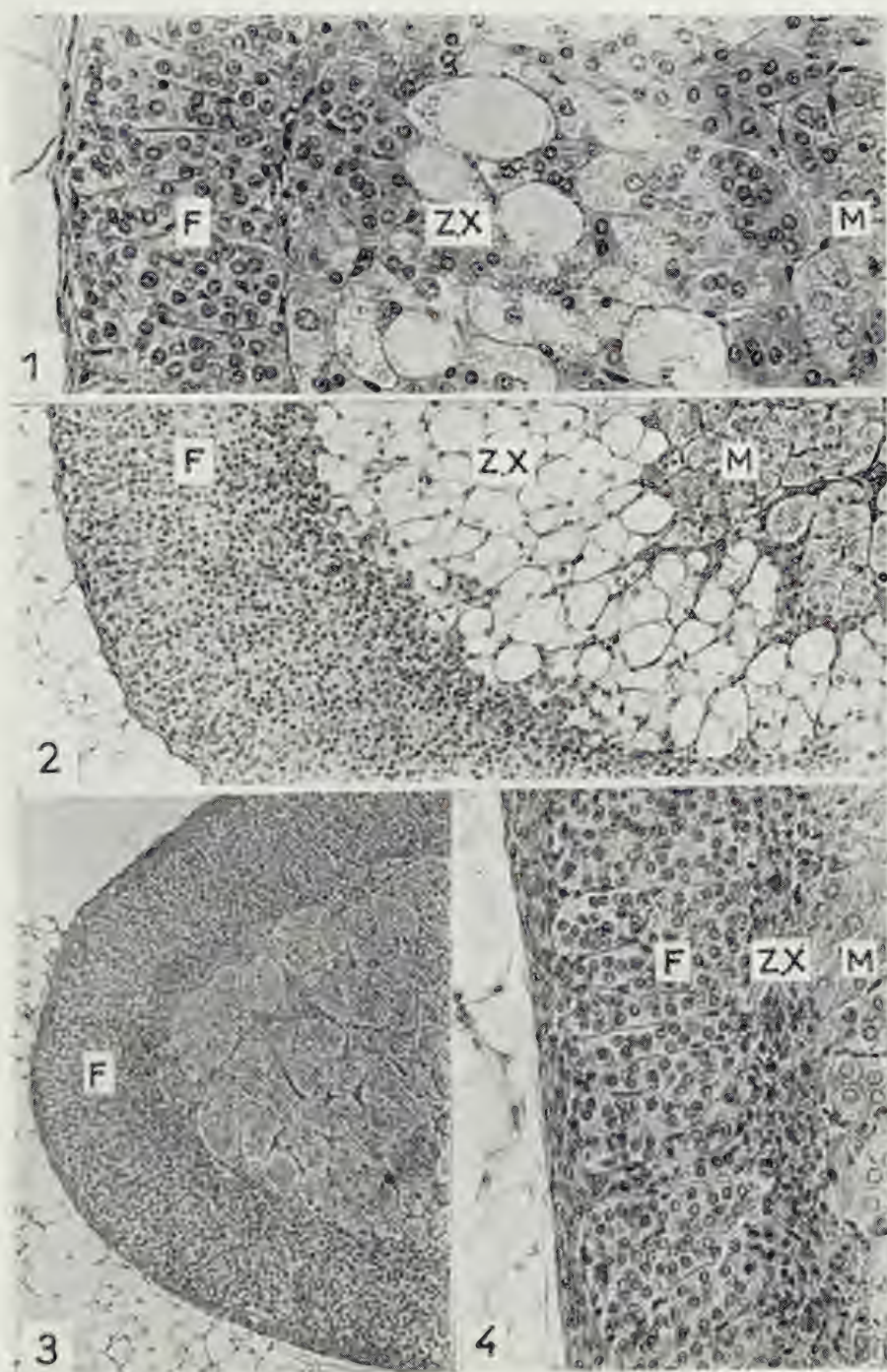


PLANCHE 8

ACTION DES HORMONES THYROIDIENNES SUR LA ZONE X

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 35 jours, ayant reçu pendant 7 jours consécutifs avant le sacrifice, 5 μ g de *Thyroxine* par jour. Début d'involution lipidique dans la zone X, qui émet de nombreux prolongements dans la médullaire. ($\times$ 167)
- 2 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 40 jours, ayant reçu pendant 20 jours consécutifs avant le sacrifice, 20 μ g de *Thyroxine* par jour. Involution de la fasciculée. Hypertrophie de la zone X ; toutes les cellules sont atteintes par le processus de dégénérescence lipidique dont on reconnaît les différents stades. ($\times$ 167)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 39 jours, ayant reçu pendant 10 jours consécutifs avant le sacrifice, 20 μ g de *triiodothyronine* par jour. Involution lipidique de la zone X comparable à la précédente. ($\times$ 167)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)

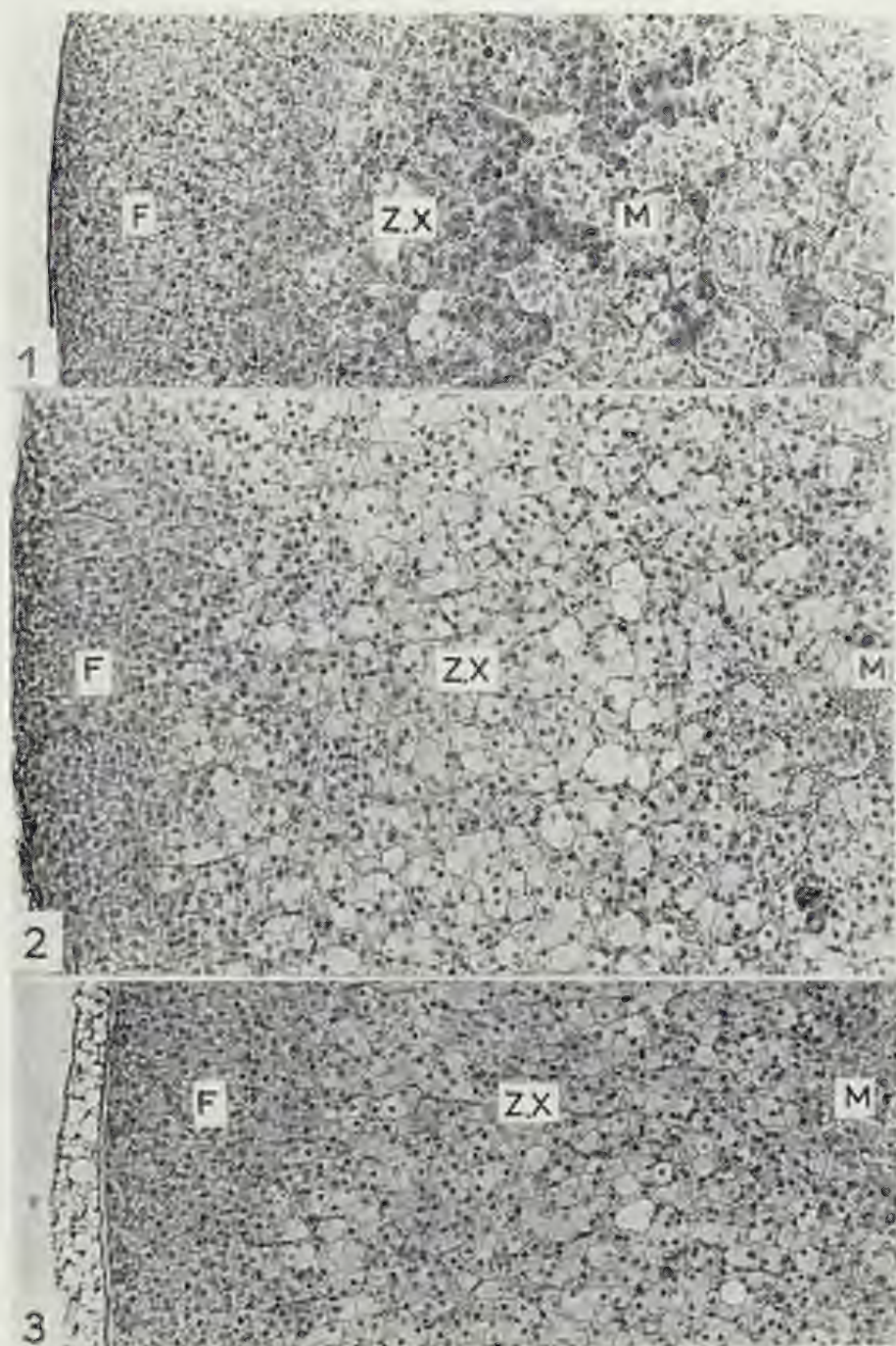


PLANCHE 9

MODIFICATION DE LA CHARGE LIPIDIQUE DE LA ZONE X
SOUS L'ACTION DE LA CORTISONE ET DE LA THYROXINE

Mise en évidence des lipides par le Soudan III

- 1 — Souris femelle vierge, âgée de 40 jours. - *Témoin* - Fasciculée fortement soudanophile. Zone X négative. ($\times 50$)
- 2 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 62 jours, traitée par la *cortisone* pendant 30 jours avant le sacrifice. Dégénérescence lipidique totale de la zone X. Zone X très fortement soudanophile ; fasciculée très faiblement positive. ($\times 125$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 40 jours, traitée par la *thyroxine* pendant 10 jours avant le sacrifice. Inversion des charges lipidiques de la fasciculée et de la zone X. La zone X hypertrophiée devient soudanophile alors que la fasciculée perd sa charge lipidique. ($\times 125$)
- 4 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 40 jours, traitée par la *thyroxine* pendant 20 jours avant le sacrifice. Inversion complète des charges lipidiques de la fasciculée et de la zone X. La zone X est fortement soudanophile ; la fasciculée est négative. ($\times 125$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)

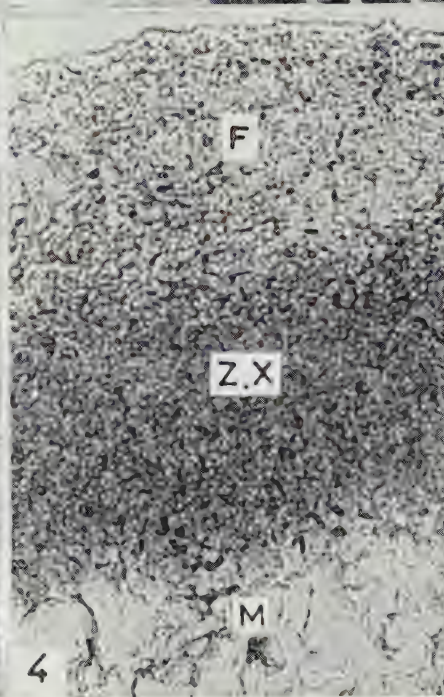
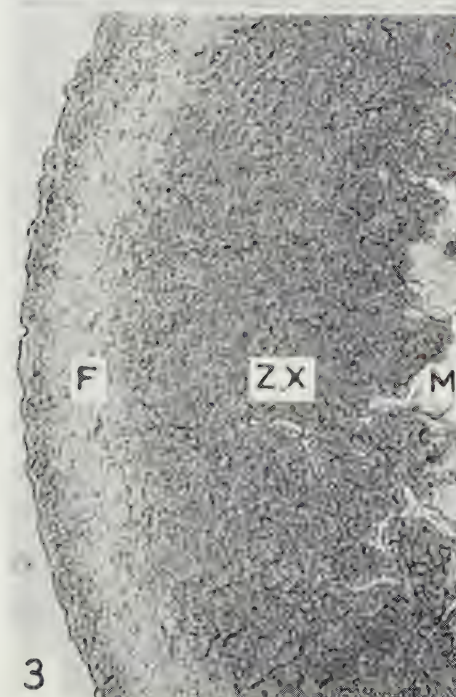
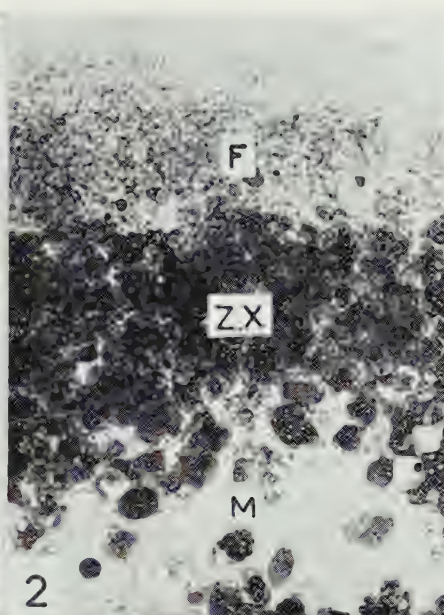
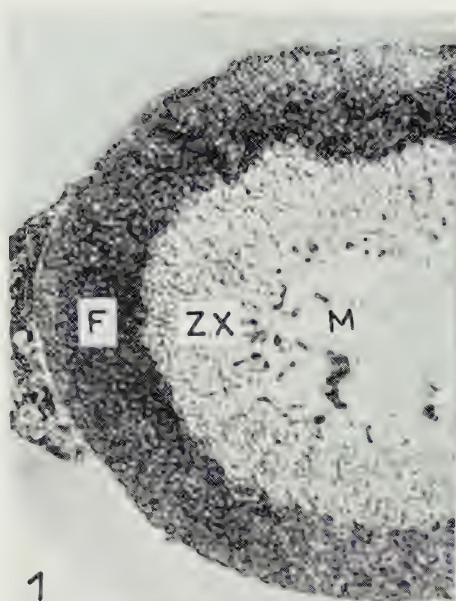
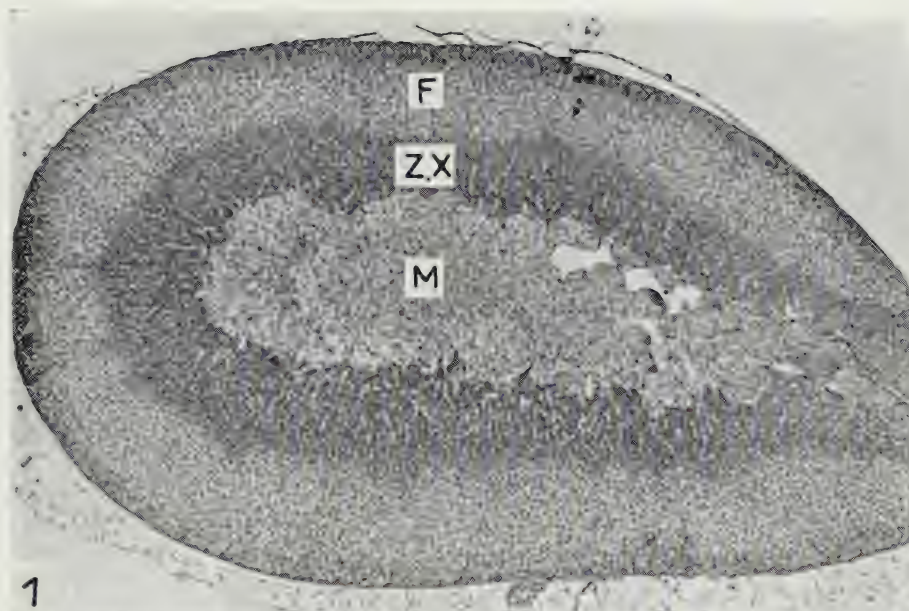


PLANCHE 10

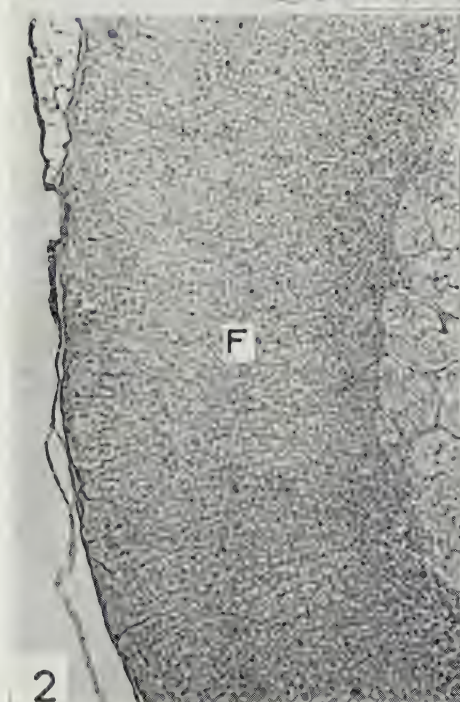
ACTION DES AMINES MEDULLAIRES SUR LA ZONE X

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 48 jours, ayant reçu pendant 10 jours consécutifs avant le sacrifice, 1,5 mg d'*adrénaline* et 1,5 mg de *noradrénaline* par kg de poids corporel et par jour. Zone X très développée. ($\times 67$)
- 2 — Souris femelle post-gestante, âgée de 135 jours, ayant reçu pendant 14 jours consécutifs avant le sacrifice, 2,5 mg d'*adrénaline* et 2,5 mg de *noradrénaline* par kg de poids corporel et par jour. Zone X résiduelle. ($\times 125$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 41 jours, ayant reçu pendant 7 jours consécutifs avant le sacrifice, 0,5 mg de *propionate de testostérone* en association avec 2 mg d'*adrénaline* et 2 mg de *noradrénaline* par kg de poids corporel chaque jour. Disparition complète de la zone X. ($\times 125$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)



1



2



3

PLANCHE 11

EFFETS SUR LA ZONE X DE LA DEPLETION
DE LA MEDULLO-SURRENALE
EN AMINES MEDULLAIRES PAR LA RESERPINE

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 40 jours. -
Témoin - Très belle zone X qui occupe les 2/3 du cortex
surrénal. ($\times 125$)
- 2 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 37 jours, ayant
reçu 0,50 mg de *réserpine* par kg de poids corporel tous les
deux jours, pendant 15 jours avant le sacrifice. Réduction
importante du volume de la zone X par rapport aux témoins ;
les cellules de la zone X sont en bon état de stimulation.
($\times 125$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 38 jours, ayant
reçu un mg de *réserpine* par kg de poids corporel tous les
deux jours, pendant 15 jours avant le sacrifice. Atrophie
complète de la zone X. ($\times 167$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)

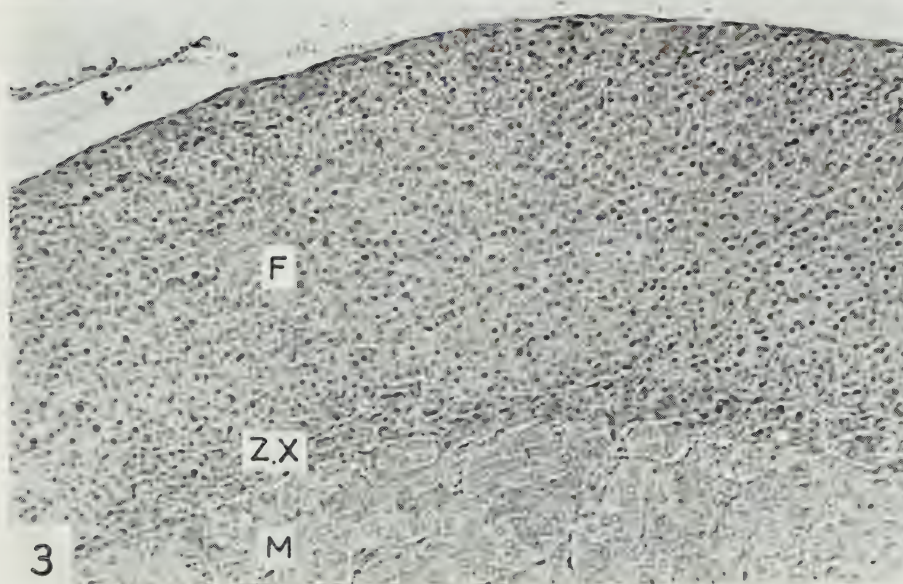
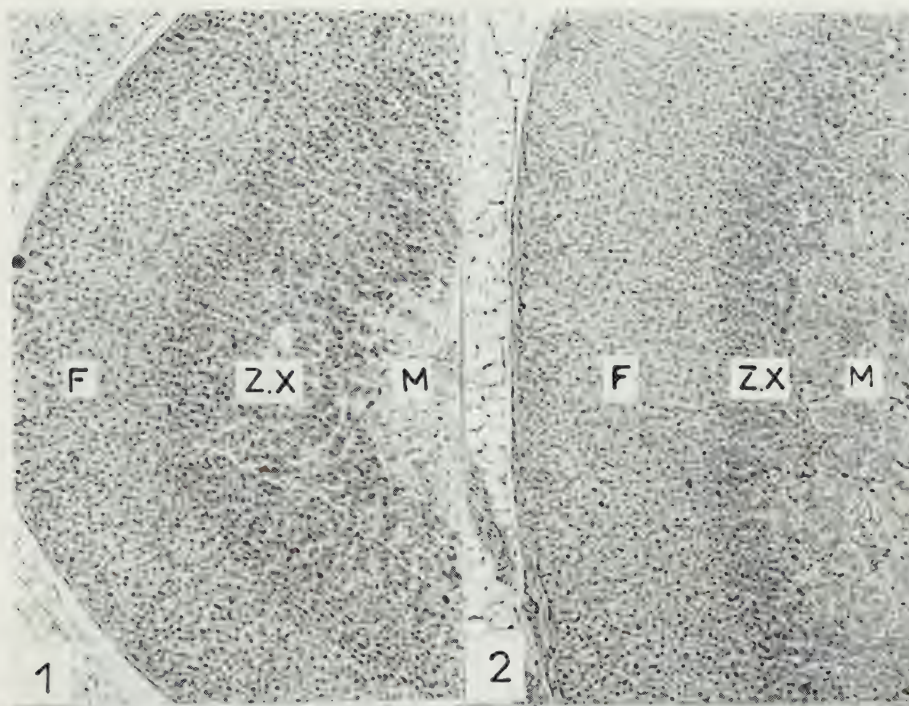


PLANCHE 12

EFFETS SUR LA ZONE X DE LA SECTION DES NERFS
ET DES VAISSEAUX DE LA SURRENALE

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 37 jours. Section des nerfs et des vaisseaux de la surrénale 4 jours avant le sacrifice. Involution cellulaire de la fasciculée, de la zone X et de la médullaire. ($\times 125$)
- 2 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 37 jours. Section des nerfs et des vaisseaux de la surrénale 8 jours avant le sacrifice. Dégénérescence cellulaire de la fasciculée, de la zone X et de la médullaire. La fasciculée subit une réduction de volume importante. ($\times 125$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 37 jours. Section des nerfs et des vaisseaux de la surrénale 8 jours avant le sacrifice. Dégénérescence cellulaire de la fasciculée, de la zone X et de la médullaire. Début de régénération d'un *cortex secondaire* à partir de la capsule. ($\times 167$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M. : médullaire ;
C. S. : cortex secondaire)

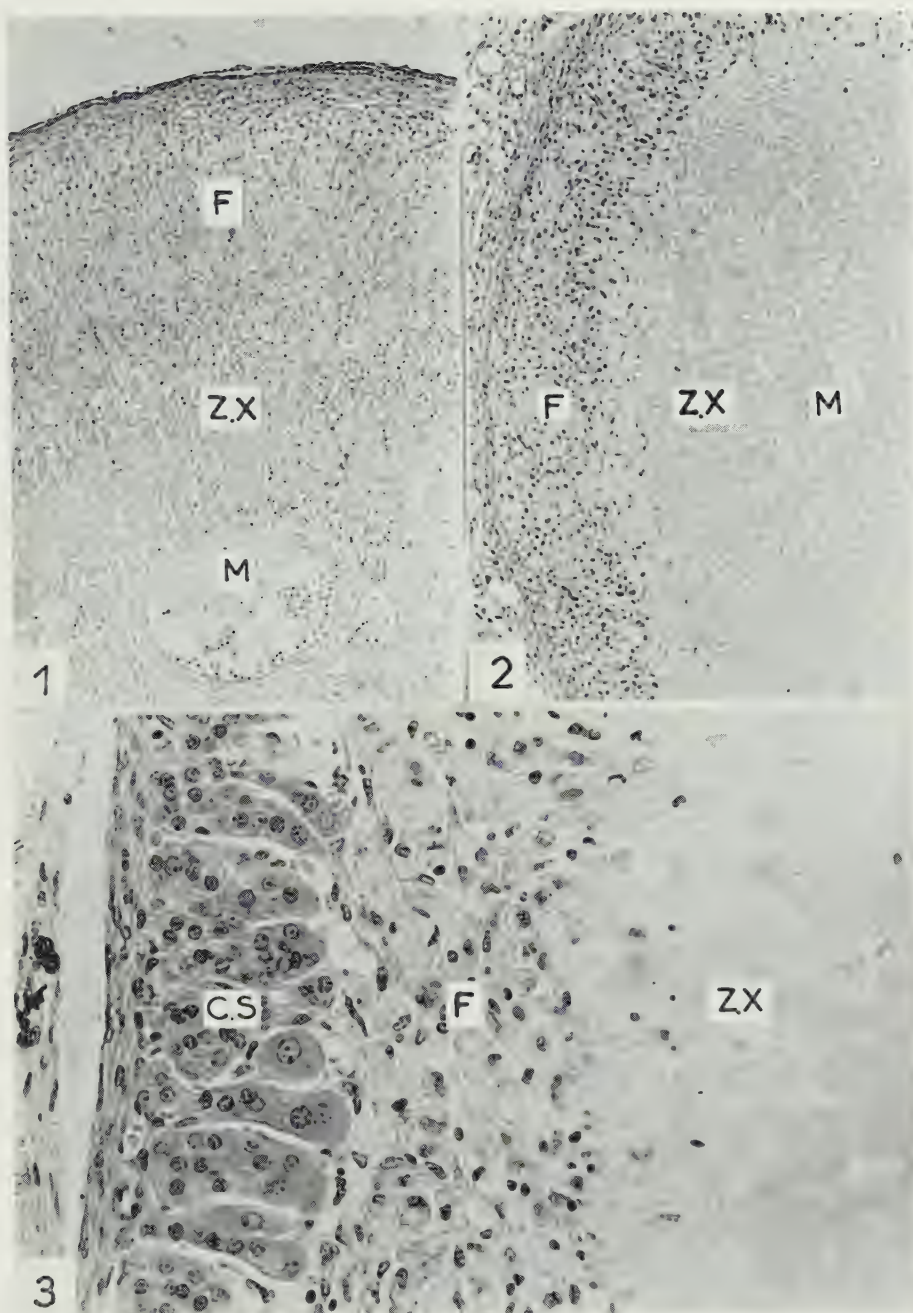


PLANCHE 13

EFFETS SUR LA ZONE X DE LA SECTION DES NERFS
ET DES VAISSEAUX DE LA SURRENALE

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 40 jours. Section des nerfs et des vaisseaux de la surrénale 20 jours avant le sacrifice. Dégénérescence totale de la médullaire et du cortex primitif (fasciculée et zone X). Régénération d'un *cortex secondaire* sur toute la périphérie de la glande et exclusivement formé d'une zone glomérulée et d'une zone fasciculée. Absence de zone X. ($\times 50$)
- 2 — Souris mâle de souche Swiss, âgée de 75 jours. Section des nerfs et des vaisseaux de la surrénale 50 jours avant le sacrifice et castration bilatérale 30 jours avant le sacrifice. Dégénérescence totale de la médullaire et du cortex primitif. Régénération d'un *cortex secondaire* bien développé, formé exclusivement d'une zone glomérulée et d'une zone fasciculée. Absence de zone X secondaire malgré la castration. ($\times 125$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 40 jours. Section des nerfs et des vaisseaux 25 jours avant le sacrifice. Dégénérescence complète de la médullaire et du cortex primitif (fasciculée et zone X). Régénération d'un *cortex secondaire* très développé, formé exclusivement d'une zone glomérulée et d'une zone fasciculée. Absence totale de zone X. ($\times 427$)

(C. S. : cortex secondaire ; M : médullaire)

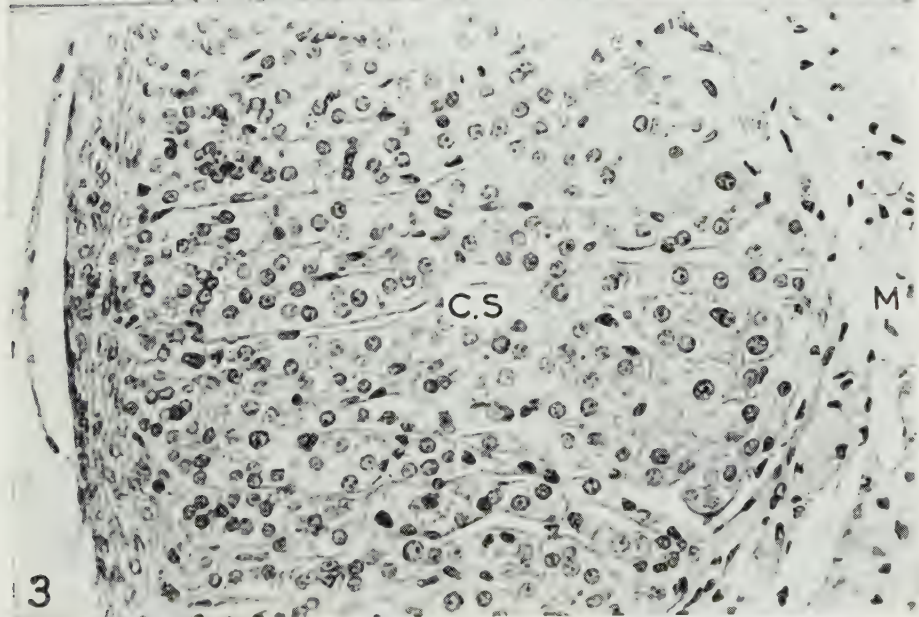
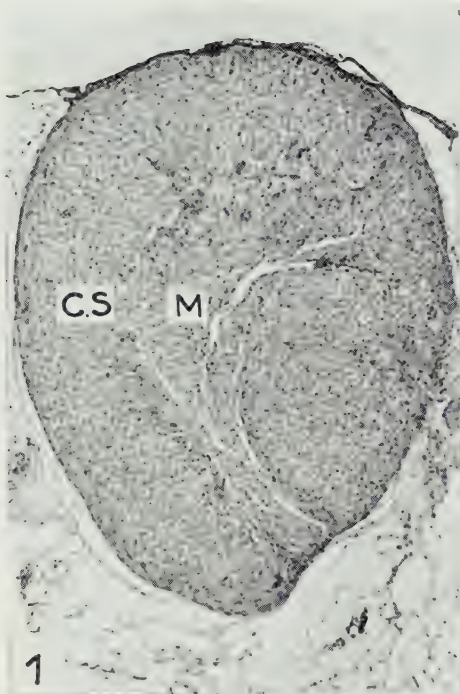


PLANCHE 14

EFFETS SUR LA ZONE X DE L'ABLATION CHIRURGICALE
DE LA MEDULLO-SURRENALE

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 30 jours, sacrifice immédiatement après l'aspiration de la médullaire. Ablation totale de la médullaire. Zone X intacte et très développée. ($\times 50$)
- 2 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 38 jours. Aspiration de la médullaire 13 jours avant le sacrifice. Ablation totale de la médullaire. Disparition complète de la zone X. ($\times 50$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 38 jours. Aspiration de la médullaire 13 jours avant le sacrifice. Ablation subtotalaire de la médullaire. Disparition complète de la zone X. ($\times 50$)
- 4 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 37 jours. Aspiration de la médullaire 12 jours avant le sacrifice. La médullaire n'a pas été aspirée mais a dégénéré totalement après l'introduction de la pipette. Disparition complète de la zone X. ($\times 50$)
- 5 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 37 jours. Aspiration de la médullaire 14 jours avant le sacrifice. Ablation partielle de la médullaire. Dans la partie inférieure de la glande, médullaire aspirée sans zone X autour ; dans la partie supérieure noyau de médullaire intact entouré d'une zone X. ($\times 50$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)

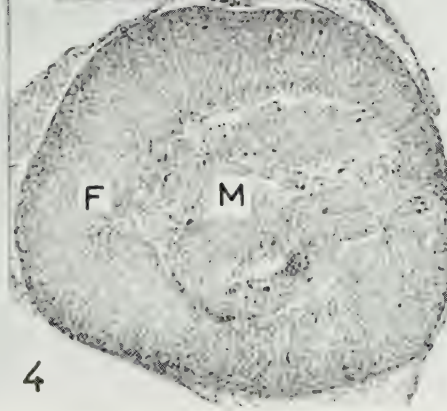
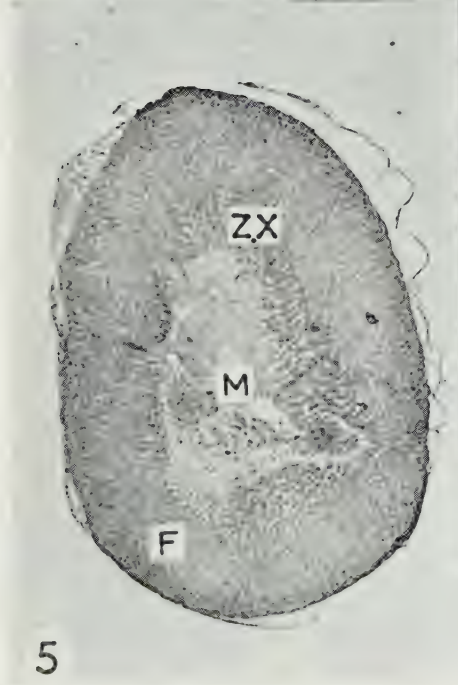
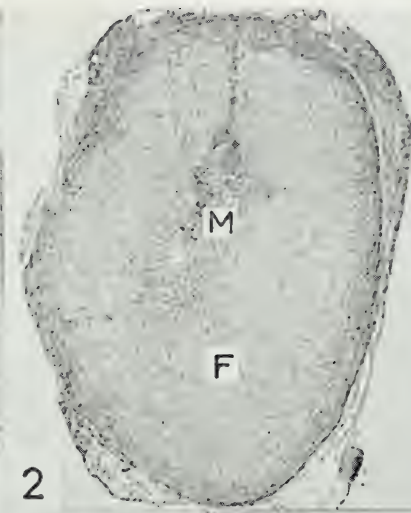
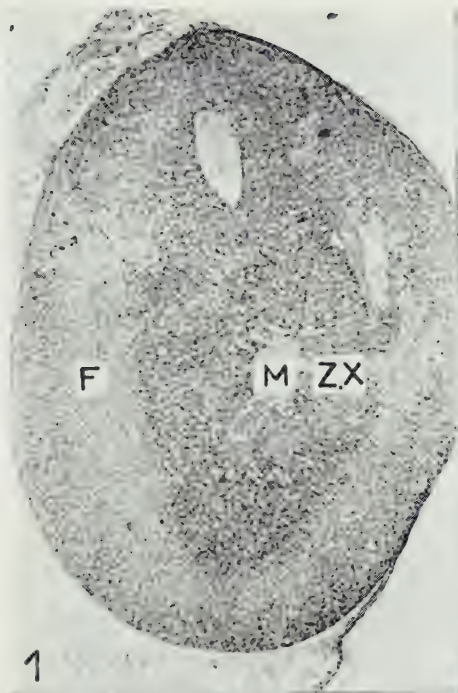


PLANCHE 15

EFFETS SUR LA ZONE X DE L'ABLATION CHIRURGICALE
DE LA MEDULLO-SURRENALE

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 38 jours. Aspiration de la médullaire 13 jours avant le sacrifice. Ablation totale de la médullaire. Disparition complète de la zone X. Le cortex surrénal est formé exclusivement d'une zone glomérulée et d'une zone fasciculée. On reconnaît la cicatrice du trajet de la pipette. ($\times$ 167)
- 2 — Souris mâle de souche Swiss, âgée de 90 jours. Castration bilatérale 23 jours avant le sacrifice. Surrénale droite dont la médullaire n'a pas été aspirée. Zone X secondaire bien développée. ($\times$ 125)
- 3 — Souris mâle de souche Swiss, âgée de 90 jours (même animal que le précédent). Castration bilatérale 23 jours avant le sacrifice. Surrénale gauche dont la médullaire a été aspirée 8 jours avant la castration. Ablation subtotale de la médullaire. Absence complète de zone X secondaire. Le cortex surrénal est formé exclusivement d'une zone glomérulée et d'une zone fasciculée. ($\times$ 125)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M. : médullaire ;
C.T.P. : cicatrice du trajet de la pipette)

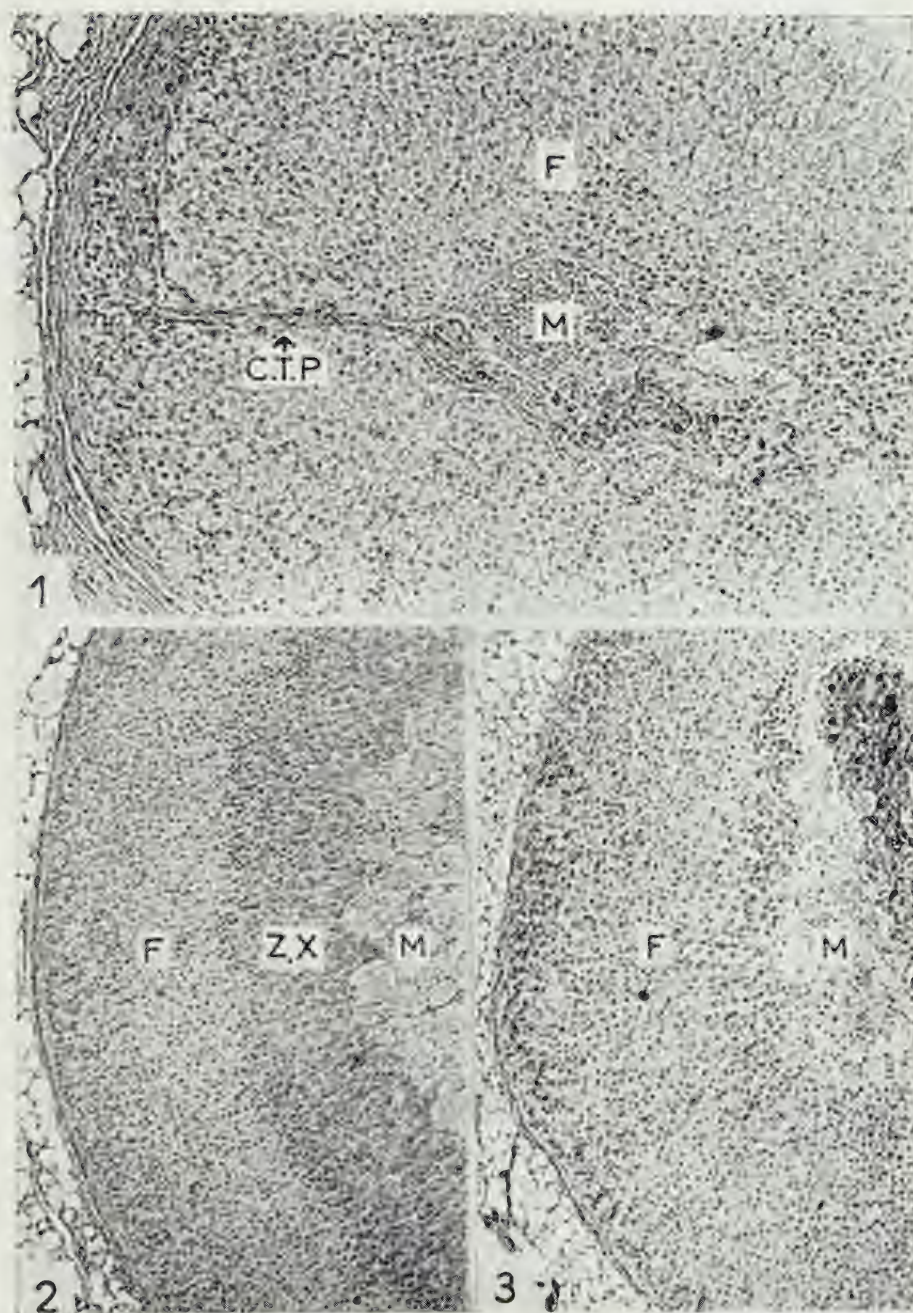
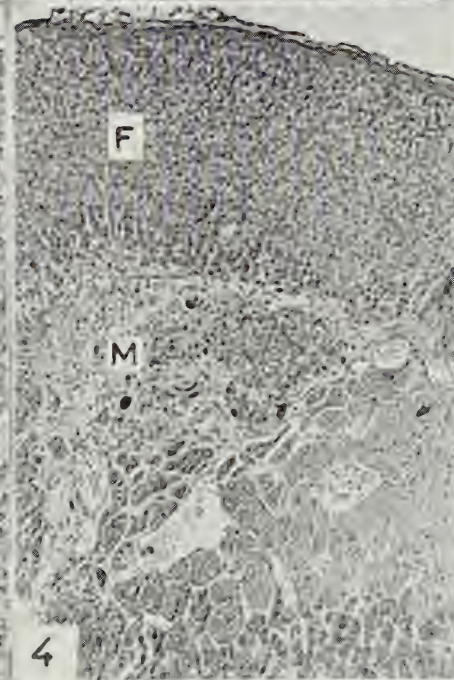
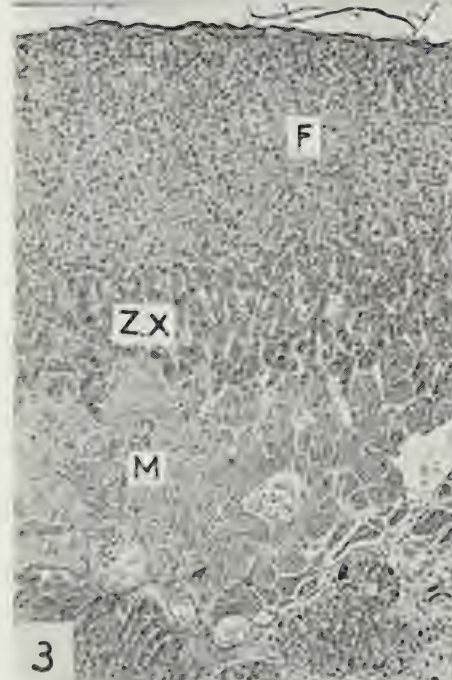
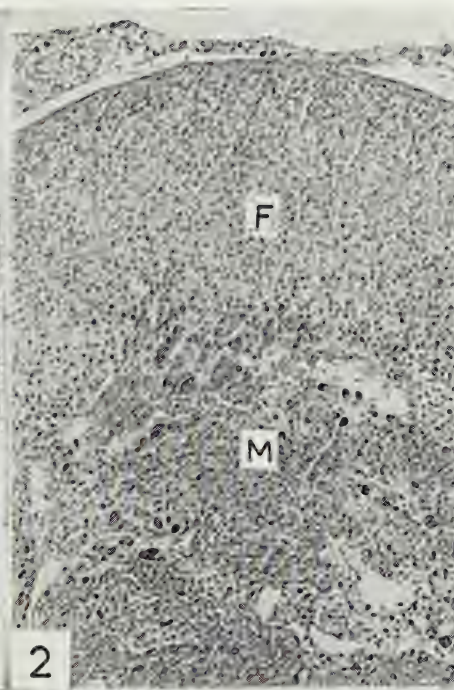


PLANCHE 16

EFFETS SUR LA ZONE X DE L'ABLATION CHIRURGICALE
DE LA MEDULLO-SURRENALE

- 1 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 40 jours. Surrénale droite dont la médullaire n'a pas été aspirée. Zone X bien développée ($\times 50$)
- 2 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 40 jours (même animal que le précédent). Surrénale gauche dont la médullaire a été aspirée 12 jours avant le sacrifice. La médullaire n'a pas été aspirée mais a dégénéré totalement après l'introduction de la pipette. Atrophie complète de la zone X. ($\times 125$)
- 3 — Souris femelle vierge de souche Swiss, âgée de 37 jours. Aspiration de la médullaire 14 jours avant le sacrifice. Ablation partielle de la médullaire. Noyau médullaire intact entouré d'une zone X bien développée. ($\times 125$)
- 4 — Même animal et même surrénale. Une partie de la médullaire a été aspirée ; disparition de la zone X à son contact. On reconnaît le trajet de la pipette entre la partie gauche de la médullaire qui a été aspirée et la partie droite de la médullaire qui est intacte. ($\times 125$)

(F : fasciculée ; Z. X : zone X ; M : médullaire)



DEUXIÈME THÈSE

ACTION DES HORMONES SURRENALIENNES ET SEXUELLES
SUR LA CROISSANCE DE LA SOURIS

VU ET APPROUVÉ :

Clermont-Ferrand, le 7 avril 1965

*Le Doyen de la Faculté
des Sciences :*

M. ROQUES

VU ET PERMIS D'IMPRIMER, n° 24/65

Clermont-Ferrand, le 21 avril 1965

*Le Recteur de l'Académie
de Clermont-Ferrand :*

E. LAPALUS.

G, DE BUSSAC
2, COURS SABLON
CLERMONT-FERRAND

